

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Visualisierung nicht-ischämischer Myokardnarben
mittels Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement
Technik in der kardialen Magnetresonanztomographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Geisel, Jan Niklas

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Krumm

2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Müller

Tag der Disputation: 27.01.2026

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis.....	VIII
II	Tabellenverzeichnis	IX
III	Abkürzungsverzeichnis.....	X
1	Einleitung.....	12
1.1	Technische Grundlagen	12
1.1.1	Anwendungsgebiete der MRT	15
1.1.2	T1-Relaxationszeit und extrazelluläres Volumen (ECV)	16
1.1.3	T2-Relaxationszeit	17
1.1.4	T2*-Relaxationszeit.....	18
1.2	Late Gadolinium Enhancement Technik.....	19
1.2.1	Phase Sensitive Inversion Recovery-Sequenz (PSIR)	20
1.2.2	Bright-Blood-LGE-Technik.....	23
1.2.3	Dark-Blood-LGE-Technik.....	23
1.2.4	Dark-Blood- und Bright-Blood-LGE-Technik in der Visualisierung subendothelialer Narben.....	24
1.2.5	Charakteristische LGE-Muster.....	25
1.3	Nicht-ischämische Herzerkrankungen	28
1.3.1	Myokarditis	29
1.3.2	Dilatative Kardiomyopathie	32
1.3.3	Hypertrophe Kardiomyopathie	34
1.4	Zielsetzung	36
2	Methoden.....	37
2.1	Patientenrekrutierung	37
2.1.1	Auswahlkriterien	37
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	38
2.2	Akquisition der Bilddaten	39
2.3	Auswertung der Late Gadolinium Enhancement Befunde	41
2.3.1	Planung der Bright-Blood-LGE-Kurzachsenschnitte	41
2.3.2	Qualitative Auswertung der LGE-Kurzachsenschnitte	44
2.3.3	Quantitative Auswertung der LGE-Kurzachsenschnitte	44
2.4	Auswertung der Relaxationszeiten	46

2.4.1	Messung der T1-Relaxationszeit und ECV-Bestimmung	46
2.4.2	Messung der T2-Relaxationszeit	48
2.4.3	Messung der T2*-Relaxationszeit	49
2.5	Statistische Auswertung	50
3	Ergebnisse.....	52
3.1	Patientenkollektiv	52
3.2	Ergebnisse des qualitativen und quantitativen Vergleichs zwischen Dark-Blood- und Bright-Blood-LGE-Technik	56
3.2.1	Morphologische Charakteristika der Late Gadolinium Enhancement Areale	56
3.2.2	Ausdehnung der Late Gadolinium Enhancement Areale	61
3.2.3	Diagnostische Wertigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik	61
3.3	Korrelation der Relaxationszeiten mit Late Gadolinium Enhancement Arealen	65
4	Diskussion.....	72
4.1	Vergleich mit bisheriger Studienlage	73
4.1.1	Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Dark-Blood-LGE Studien	74
4.1.2	Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien zu T1- und T2-Relaxationszeiten	75
4.2	Klinische Anwendung und Relevanz	78
4.3	Ausblick in die Zukunft: Mögliche Auswirkungen auf die bildgebende Diagnostik nicht-ischämischer Kardiomyopathien mittels LGE-Technik	80
4.4	Limitationen	82
5	Schlussfolgerung.....	84
6	Zusammenfassung	85
7	Literaturverzeichnis	87
	Veröffentlichung.....	100
	Erklärung zum Eigenanteil	101

Danksagung.....	104
------------------------	------------

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Ablauf der transversalen Magnetisierung und Relaxation in Folge des Hochfrequenz-Impulses	14
Abbildung 2	Diagrammschema der Phase Sensitive Inversion Recovery-Sequenz	21
Abbildung 3	Charakteristische Verteilungsmuster der Late Gadolinium Enhancement Areale. Ischämische vs. nicht-ischämische Narben-bildung.	27
Abbildung 4	Planung der Bright-Blood-Kurzachsenschnitte	42
Abbildung 5	Auswertung der Kurzachsenschnitte mittels cvi42-Software	45
Abbildung 6	Messung der T1-Relaxationszeiten und des Extrazellulärvolumens (ECV).....	47
Abbildung 7	Messung der T2-Relaxationszeit mittels cvi42-Software	48
Abbildung 8	Messung der T2*-Relaxationszeit mittels cvi42-Software	49
Abbildung 9	Flussdiagramm über die Auswahl geeigneter cMRT-Datensätze bzw. über den Ausschluss ungeeigneter cMRT-Datensätze	53
Abbildung 10	Gegenüberstellung von Bright-Blood- und Dark-Blood-LGE-Aufnahmen mit typischen, nicht-ischämischen LGE-Mustern....	59
Abbildung 11	Native T1-Zeiten der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement	66
Abbildung 12	Post-KM T1-Zeiten der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement	67
Abbildung 13	ECV der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement	68
Abbildung 14	T2-Zeiten der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement	69
Abbildung 15	Korrelation zwischen T2-Zeit und Extrazellulärvolumen (ECV)	70

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Darstellung der revidierten Lake-Louise-Kriterien aus dem Jahr 2018 nach Ferreira et al. (64)	31
Tabelle 2	Datenerhebung in anonymisierter Form	37
Tabelle 3	Auflistung der technischen Parameter für die Bilddatenerhebung	40
Tabelle 4	Zusammensetzung der Studienpopulation	55
Tabelle 5	Verteilung der nicht-ischämischen LGE-Muster.....	56
Tabelle 6	Lokalisation und Häufigkeitsverteilung der Late Gadolinium Enhancement Areale nach AHA-Segmenten.....	58
Tabelle 7	Erfassung der Late Gadolinium Enhancement Befunde in der Dark-Blood- und der Bright-Blood- LGE-Technik.....	63
Tabelle 8	Diagnostische Wertigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik in der Erkennung nicht-ischämischer Myokardnarben.....	64
Tabelle 9	Korrelation der Relaxationszeiten in Abhängigkeit des Late Gadolinium Enhancement Befundes	71

III Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
cMRT	kardiale Magnetresonanztomografie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
d.h.	das heißt
ECV	Extrazellulärvolumen
EKG	Elektrokardiogramm
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HHV	Humaner Herpes-Virus
HNCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
i.d.R.	in der Regel
insb.	insbesondere
IR	Inversion Recovery
KA	Kurze Achse
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	Magnetresonanztomografie
PSIR	Phase Sensitive Inversion Recovery
ROI	Region of interest

RV	Rechter Ventrikel
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	standard deviation/ Standardabweichung
sog.	sogenannt
s.u.	siehe unten
T	Tesla (physikalische Einheit)
TTE	transthorakale Echokardiografie
TI	Inversionszeit
u.a.	unter anderem

1 Einleitung

1.1 Technische Grundlagen

Die Magnetresonanztomografie (MRT) gehört zu den etablierten radiologischen Bildgebungsverfahren, die an der Seite von sonographischen und Röntgenstrahlen-basierten Untersuchungsmodalitäten einen hohen Stellenwert in der modernen klinischen Diagnostik einnimmt. (1)

Grundlage der Technik ist der namensgebende Magnet des MRT-Gerätes, welcher ein kontinuierliches Magnetfeld bildet. Der Magnet und sein zugehöriges Magnetfeld entstehen, indem man elektrischen Strom durch die supraleitenden Spulen des MRT-Gerätes fließen lässt. „Supraleitend“ bedeutet in diesem Kontext, dass praktisch kein elektrischer Widerstand innerhalb der Spule auftritt. Die magnetische Flussdichte bzw. die Stärke des Magnetfeldes wird in der SI-Einheit Tesla (T) angegeben. Ein 1,5 T-MRT-Gerät ist dabei in der Lage, ein Magnetfeld zu erzeugen, das 30.000 mal stärker als das der Erde ist. (2)

Die zweite wichtige Komponente, die zum Funktionieren der MRT-Technik unentbehrlich ist, sind die ubiquitär im menschlichen Körper vorkommenden H^+ -Protonen. Diese verfügen über eine als „Kern-Spin“ bezeichnete Eigenschaft, mit der ein geringes, aber in Summe messbares magnetisches Moment verbunden ist. (2)

Während der Untersuchung richtet das äußere Magnetfeld des MRT-Gerätes die H^+ -Protonen entlang seiner Längsachse aus. Da die H^+ -Protonen sich entweder parallel oder anti-parallel zu dieser Längsachse ausrichten können und da eine parallele Ausrichtung energetisch minimal günstiger ist, entsteht in Summe ein longitudinaler Magnetisierungsvektor in paralleler Richtung. Gleichzeitig rotieren die H^+ -Protonen um die Längsachse des Magnetfeldes, was „Präzession“ genannt wird. Die Frequenz dieser Präzession wird als Larmor-Frequenz beschrieben und ist abhängig von der Magnetstärke des MRT-Gerätes. (3–5)

Die H^+ -Protonen sind während ihrer Rotation um die Längsachse des Magnetfeldes nicht alle zur gleichen Zeit an der gleichen Stelle, d.h. sie

präzedieren „außer Phase“ (s. Abb. 1). Dies ist der Grundzustand, der zu Beginn einer jeden MRT-Untersuchung besteht. (3–5)

Wenn nun ein Hochfrequenzimpuls – entsprechend der Larmor-Frequenz – vom MRT-Gerät abgegeben wird, hebt dieser Impuls die H^+ -Protonen auf ein höheres Energieniveau an, was zwei Dinge zur Folge hat: Zum einen wird der Längsvektor gleich null, da nun gleich viele H^+ -Protonen parallel wie anti-parallel ausgerichtet sind. Zum anderen entsteht eine Quermagnetisierung, da die H^+ -Protonen durch den Hochfrequenzimpuls alle zur selben Zeit an der gleichen Stelle, also „in Phase“, um die Längsachse präzedieren (s. Abb.1). Der Winkel der Quermagnetisierung zur Längsachse wird als Flipwinkel α bezeichnet. (3–5)

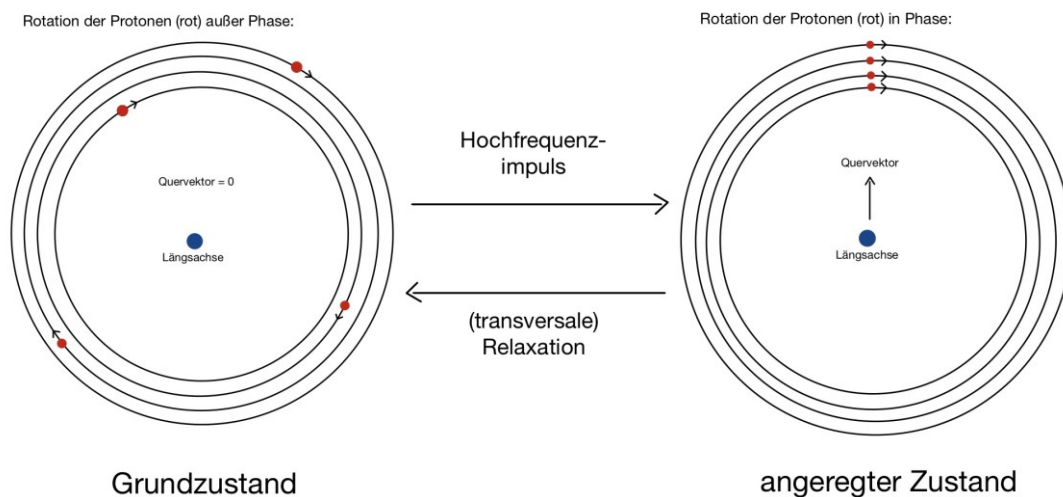


Abbildung 1 Ablauf der transversalen Magnetisierung und Relaxation in Folge des Hochfrequenz-Impulses

Im Grundzustand rotieren die H^+ -Protonen ohne Phasenkohärenz um die Längsachse des Magnetfeldes, d.h. sie befinden sich „außer Phase“ (2). Ein HF-Impuls hebt die H^+ -Protonen auf ein höheres Energieniveau, wodurch sie „in Phase“ gebracht werden und sich eine Quermagnetisierung ausbildet. Nach Abschalten des HF-Impulses verlieren die H^+ -Protonen wieder ihre Phasenkohärenz, was als transversale Relaxation bezeichnet wird.

Grundlage einer jeden MRT-Untersuchung ist die darauffolgende Entspannung bzw. Relaxation der H^+ -Protonen, wenn der Hochfrequenzimpuls wieder abgeschaltet wird. Je nachdem wie schnell oder langsam ein Gewebe in den Grundzustand zurückkehrt, desto stärker oder schwächer ist die Signalintensität, die vom MRT-Gerät erfasst wird. Signalstarkes bzw. hyperintenses Gewebe erscheint im erzeugten Bild hell, signalschwaches bzw. hypointenses Gewebe erscheint dunkel. (3–5)

1.1.1 Anwendungsgebiete der MRT

MRT-Bilder eignen sich besonders für die Darstellung von Weichteilgeweben, bspw. des Herzens oder des Gehirns, aber auch zur Darstellung von Gelenken oder der Wirbelsäule (6,7)

In der kardialen Magnetresonanztomografie (cMRT) können verschiedene morphologische und funktionelle Aspekte des Herzens untersucht werden (6,8,9), welche im Folgenden genauer erläutert werden.

Die Dicke des Myokards sowie die Größe der Herzkammern spielen eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der allgemeinen Herzstruktur. Außerdem kann die Funktion der Herzklappen mittels Flussanalyse des Blutstroms auf etwaige Insuffizienzen oder Stenosen hin untersucht werden. (6,8)

Die Bestimmung der Ejektionsfraktion, sowie die Bewegung der Herzwände geben Auskunft über die Pumpfunktion des Herzens. Eine alternative Methode zur Bestimmung der Ejektionsfraktion ist die Echokardiografie. Die Messung der Ejektionsfraktion mittels cMRT gilt jedoch als die zurzeit genaueste zur Verfügung stehende Methode (10,11). Bei der Analyse der Herzwandbewegungen wird auf evtl. vorhandene Hypo-, Dys- oder Akinesien geachtet. Zur Quantifizierung etwaiger Bewegungsstörungen können Scores wie der „Wall Motion Score“ (WMS) verwendet werden. (12)

Des Weiteren bietet die cMRT die Möglichkeit einer nicht-invasiven Darstellung der Herzkranzgefäße, sowie funktionelle Flussmessungen der Koronararterien in Ruhe und unter Belastung. (13,14)

Bei Begutachtung des Herzgewebes wird auf möglicherweise vorhandene Pathologien wie Narbenbildung oder Ödeme geachtet. Für diese Gewebeanalyse wurden Methoden wie die Late Gadolinium Enhancement (LGE) Technik, das T1- sowie das T2-Mapping entwickelt (s. folgende Kapitel). (9)

1.1.2 T1-Relaxationszeit und extrazelluläres Volumen (ECV)

Die Bestimmung der Relaxationszeiten erfolgt nach Beendigung des Hochfrequenz-Impulses. Im Rahmen der longitudinalen Relaxation richten sich die Protonen wieder mehrheitlich parallel zur Längsachse des Magnetfeldes aus. Der Längsvektor nimmt zu. (1,3,4)

Der Zeitpunkt, zu welchem die longitudinale Magnetisierung 63% des Ausgangswertes beträgt, wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet. MRT-Sequenzen, die diese Messmethode zur Bilderzeugung verwenden, werden als „T1-gewichtet“ bezeichnet. (1,15)

Die T1-Relaxationszeiten der H⁺-Protonen können je nach ihrer lokalen biochemischen und molekularen Umgebung variieren. (15,16) Sie sind daher je nach Art der Gewebezusammensetzung verschieden. Bei der Untersuchung eines gesunden Patienten erhält man für die nativen T1-Zeiten charakteristischerweise Werte um 1000 ms bei 1.5 T (17).

Darüber hinaus lässt sich über die zusätzliche Messung der T1-Zeiten nach Kontrastmittelgabe auch das extrazelluläre Volumen (ECV) des Myokards berechnen. Eine Verlängerung der nativen T1-Zeiten, sowie eine Erhöhung des ECV können den Verdacht auf eine Fibrosierung des Myokards im Sinne einer Narbenbildung unterstützen. (18–20)

Der in der Literatur angegebene Referenzwert für das ECV eines gesunden Patienten liegt bei 25% (17). In der klinischen Routinediagnostik gilt ein ECV-Wert über 30% als erhöht (21). ECV-Werte, die mehr als 27% betragen können jedoch bereits hinweisend auf diffuse fibrotische oder ödematöse Veränderungen sein. (22)

Der Vorteil der myokardialen ECV-Berechnung ist eine gewisse Unabhängigkeit der zugrunde liegenden Scannerart, Teslazahl sowie auch Sequenztypen (23).

1.1.3 T2-Relaxationszeit

Bei der transversalen Relaxation geraten die H^+ -Protonen nach Beendigung des HF-Impulses wieder „außer Phase“ und der Quervektor wird gleich null. Der Zeitpunkt, zu welchem die transversale Magnetisierung auf 37% des Ausgangswertes abgesunken ist, wird als T2-Relaxationszeit bezeichnet. „T2-gewichtete“ MRT-Sequenzen werden also v.a. durch die Eigenschaften der transversalen Relaxation beeinflusst. (1,3,4)

Die T2-Relaxationszeit ist so wie die T1-Relaxationszeit je nach Art der Gewebezusammensetzung unterschiedlich. Eine Verlängerung der T2-Zeiten kann im Rahmen einer cMRT hinweisend auf ein myokardiales Ödem oder akute inflammatorische Prozesse sein (19,24). Der Grenzwert, anhand dessen zwischen einer physiologischen und einer pathologischen T2-Relaxationszeit unterschieden wird, liegt bei der bei uns eingesetzten Sequenz bei 52 ms (17,19).

Die in den T1- und T2-Mappings zusätzlich gewonnenen Informationen können einen diagnostischen Mehrwert zu den herkömmlich verwendeten MRT-Protokollen liefern. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Ergebnisse der anderen MRT-Protokolle atypisch oder diagnostisch nicht zu verwerten sind. Auch ansonsten unauffällige Untersuchungsbefunde können mithilfe der gewonnenen Informationen aus den T1- bzw. T2-Relaxationszeiten demaskiert werden. (25,26)

1.1.4 T2*-Relaxationszeit

Ein weiterer Relaxationsparameter, der diagnostisch wertvolle Informationen liefern kann, ist die T2*-Relaxationszeit. Diese wird zur Bestimmung des Eisengehalts in Körpergeweben hinzugezogen. (27)

Eine Eisenüberladung tritt bspw. bei einer intramyokardialen Hämorrhagie (24) oder bei einer kardialen Beteiligung einer Siderose auf. Die Bestimmung der T2*-Relaxationszeit erfolgt üblicherweise im Ventrikelseptum. (8,27,28)

Die T2*-Relaxationszeit ist im Fall einer Eisenüberladung typischerweise auf unter 20 ms vermindert. Bei der Untersuchung eines gesunden Patienten befinden sich die Werte für die kardiale T2*-Relaxationszeit um 40 ms. (29)

Die oben genannten Referenzwerte sollten jedoch ausschließlich auf Untersuchungen mit 1,5 T MRT-Geräten angewandt werden, da sich die T2*-Relaxationszeit mit steigender Feldstärke des MRT-Geräts verkürzt. Die korrekte Beurteilung einer möglichen Eisenüberladung ist bei einer Feldstärke von 3 T deshalb erschwert und wird gemäß Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) nicht empfohlen. (30)

1.2 Late Gadolinium Enhancement Technik

Die Late Gadolinium Enhancement (LGE) Technik wird in der kardialen MR-Bildgebung standardmäßig eingesetzt, um fibrotisch umgebaute Myokardareale darzustellen. Hierfür wird intravenös ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel verabreicht, welches sich in Geweben mit vergrößertem Extrazellularraum oder in Zellen mit geschädigter Barrierefunktion der Zellmembran anreichert. Eine intakte Zellmembran wird vom Kontrastmittel hingegen nicht oder nur kaum überwunden. (31–34)

Das Kontrastmittel verbleibt in strukturell veränderten Geweben für eine längere Zeit als in der gesunden Umgebung. Dadurch erfahren Myokardnarben zum Aufnahmezeitpunkt eine Signalverstärkung und erscheinen im MR-Bild heller als gesundes Herzgewebe. Die physikalische Grundlage der Signalverstärkung liegt in einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit durch das Gadolinium-haltige Kontrastmittel. (31–34)

Die Bildakquirierung startet 8-10 Minuten nach Kontrastmittelgabe, wodurch das Verfahren seinen Namen „Late Enhancement“ – also „verzögerte Signalverstärkung“ – erhält. (31,32)

1.2.1 Phase Sensitive Inversion Recovery-Sequenz (PSIR)

Die PSIR-Sequenz wurde speziell für die kardiale MR-Bildgebung entwickelt und ist eine Modifikation der sog. Inversion-Recovery-Sequenzen (IR-Sequenzen). Eine IR-Sequenz ist eine Erweiterung der Basis-Puls-Sequenz und dient dazu, die MR-Signale ausgewählter Gewebe zu unterdrücken, um sie von umgebenden Strukturen besser abgrenzen zu können. (31,35,36)

Um die Aufnahme an den Herzschlag anzupassen, wird zuvor ein EKG angelegt. Die Bildaufnahme findet während der Diastole statt und der Patient wird gebeten, wenn möglich den Atem für 8-12 Sekunden anzuhalten (sog. Atemanhaltetechnik). Auf diese Weise können Bewegungsartefakte minimiert werden. (31,35)

Das Magnetfeld des MRT-Gerätes richtet wie erwähnt die in allen Geweben vorkommenden H^+ -Protonen entlang einer longitudinalen Achse aus. Wenn ein durch die R-Zacke des EKGs getriggelter Inversionspuls auf die H^+ -Protonen einwirkt, kehren diese ihre longitudinale Magnetisierung in die entgegengesetzte Richtung um. Sie sind dann invers-longitudinal bzw. negativ magnetisiert. Direkt nach Beendigung des Inversionspulses beginnen die H^+ -Protonen – bedingt durch das sie umgebende Magnetfeld – zu ihrer ursprünglichen Polarität zurückzukehren. Dabei durchlaufen die H^+ -Protonen einen Punkt, in dem sie weder longitudinal noch invers-longitudinal magnetisiert sind. Dieser sog. Nullpunkt wird abhängig vom jeweiligen Gewebe unterschiedlich schnell erreicht. Die Zeit, die benötigt wird, um den Nullpunkt zu erreichen, wird Inversionszeit (TI) genannt. Erfolgt die Bildaufnahme genau zu dem Zeitpunkt, in dem ein Gewebe seinen Nullpunkt durchläuft, wird dieses „genullte“ Gewebe im MR-Bild dunkel erscheinen. (31,35,36)

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 2) zeigt schematisch, nach welchem Prinzip die PSIR-Sequenz erfolgt.

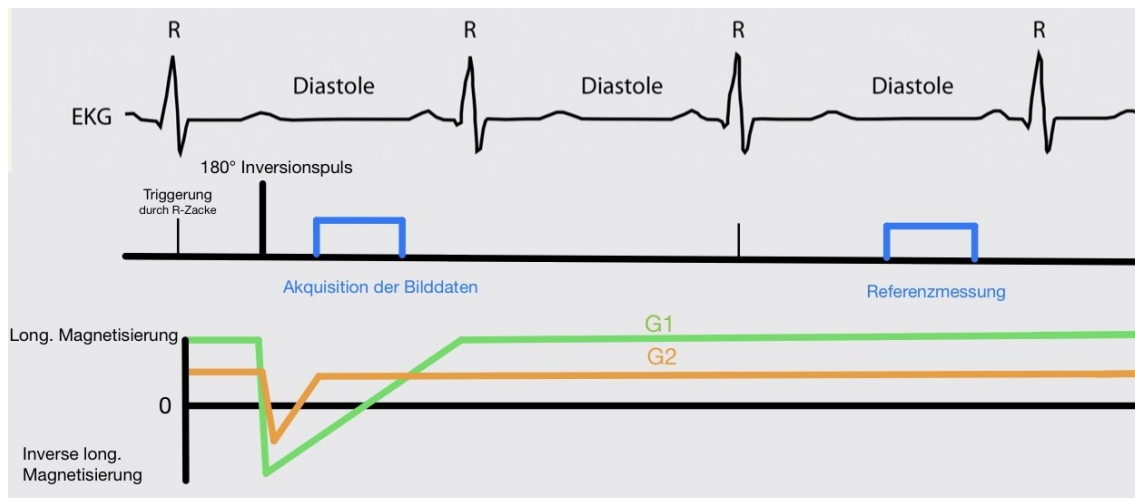


Abbildung 2 Diagrammschema der Phase Sensitive Inversion Recovery-Sequenz

Abhängig von der Gewebezusammensetzung gelangen die H^+ -Protonen unterschiedlich schnell in ihre ursprüngliche Magnetisierung zurück (G1 = Gewebe 1, G2 = Gewebe 2). Je nach dem, zu welchem Zeitpunkt die Bildakquisition erfolgt, wird entweder das eine Gewebe oder das andere „genullt“, wodurch das „genullte“ Gewebe im MR-Bild dunkel erscheint. Das nicht-genullte Gewebe kann zu diesem Zeitpunkt entweder noch negativ-magnetisiert oder bereits wieder positiv magnetisiert sein. Im Gegensatz zur klassischen IR-Sequenz wird in der PSIR-Sequenz „phasensensitiv“ unterschieden, ob das erfasste Signal positiv oder negativ magnetisiert ist, was den Kontrast des Bildes erhöht und feinere Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben sichtbar macht. Dafür wird in jedem zweiten RR-Intervall eine Referenzmessung durchgeführt. Modifiziert nach (31).

Zum Zeitpunkt der Signalerfassung sind manche Gewebearten noch negativ magnetisiert, während andere Gewebe bereits wieder positiv magnetisiert sind. Und je nach ausgewählter TI durchläuft manches Gewebe gerade seinen Nullpunkt.

Würde man nun, wie es in einer klassischen IR-Sequenz der Fall wäre, lediglich die Amplitude des Signals unabhängig davon messen, ob die Magnetisierung positiv oder negativ ist, könnte man die Gewebearten nur anhand der Signalstärke, jedoch nicht anhand der Magnetisierungsrichtung differenzieren. Dadurch würden manche Gewebe in ähnlichen Grautönen erscheinen, obwohl sie sich in ihrer Magnetisierungsrichtung („Phase“) eigentlich unterscheiden. (35,37,38)

An dieser Stelle setzt die PSIR-Sequenz an, indem sie „phasensensitiv“ unterscheidet, ob die Magnetisierung der gemessenen Signalamplitude in eine positive oder in eine negative Richtung zeigt. Dadurch kann der Kontrast des Bildes erhöht werden und feinere Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben sichtbar gemacht werden. (35,37,38)

Die im Folgenden vorgestellten Dark-Blood- und Bright-Blood- Late Gadolinium Enhancement Techniken (LGE-Techniken) machen sich die unterschiedlichen Inversionszeiten zwischen Myokard und Blutvolumen zunutze. Dadurch, dass die Bilddaten so akquiriert werden, dass das jeweilige Gewebe zum Zeitpunkt x seinen Nullpunkt durchläuft, wird der Kontrast zu den anderen Gewebearten erhöht (31,39).

1.2.2 Bright-Blood-LGE-Technik

Ziel der Bright-Blood-LGE-Technik ist, das gesunde Myokard möglichst genau zu „nullen“, indem der Zeitpunkt der Bildakquisition so gewählt wird, dass sich die longitudinale Magnetisierung des Myokards bei Aufnahme der Bilder in der Nähe des Nullpunkts befindet (s. Abb. 2). Die Inversionszeit (TI) beträgt für Bright-Blood-LGE-Aufnahmen in etwa 250 ms (40). Dadurch erscheint das Myokard dunkel und es entsteht ein Kontrast zum intraventrikulären Blutvolumen, welches im Gegensatz zum Myokard deutlich heller erscheint. Das Signal des Blutvolumens kann jedoch ähnlich verstärkt erscheinen wie das Signal der Fibrosierung. (41,42)

1.2.3 Dark-Blood-LGE-Technik

Ziel der Dark-Blood-LGE-Technik ist, das Signal des intraventrikulären Blutvolumens zu unterdrücken. Hierfür findet die Bildakquisition zu einem Zeitpunkt statt, zu welchem sich die longitudinale Magnetisierung des Blutvolumens in der Nähe des Nullpunkts befindet, wodurch dieses entsprechend dunkel erscheint (siehe Abbildung 2). Die Inversionszeit (TI) beträgt für Dark-Blood-LGE-Aufnahmen in etwa 150 ms (40). Die Folge ist ein verstärkter Kontrast zum Signal der Fibrosierung, welche heller als das intraventrikuläre Blutvolumen erscheint. (41,42)

1.2.4 Dark-Blood- und Bright-Blood-LGE-Technik in der Visualisierung subendothelialer Narben

Um den Kontrast zwischen Narbengewebe, Blutvolumen und gesundem Myokard optimal zu gestalten, wurden verschiedene LGE-Techniken entwickelt. Je nach klinischer Fragestellung kann so die am besten geeignete LGE-Technik ausgewählt werden.

Bei der Visualisierung subendothelialer Narben kommt es v.a. darauf an, einen möglichst hohen Kontrast zwischen dem Blutvolumen und dem Narbengewebe zu erzielen. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass dies mit Hilfe der sogenannten Dark-Blood-LGE-Technik besser funktioniert als mit Hilfe der herkömmlich verwendeten Bright-Blood-LGE-Technik (41,43,44).

Dies erscheint logisch, da bei Anwendung der Bright-Blood-LGE-Technik das Blutvolumen ähnlich hell erscheint wie die Fibrosierung. Bei der Dark-Blood LGE-Technik hingegen erscheint das Blutvolumen grau bis schwarz, wodurch der Kontrast zwischen Blutvolumen und Fibrosierung erhöht ist. Dabei nehmen gezwungenermaßen der Myokard-Blut-Kontrast sowie der Myokard-Narben-Kontrast ab, ohne jedoch die Bildbefundung wesentlich zu beeinträchtigen. (41,42)

1.2.5 Charakteristische LGE-Muster

Ischämie-verursachte Myokardschädigungen befinden sich typischerweise subendokardial. Da diese Areale als letztes durch die Koronararterienäste versorgt werden, sind sie am ehesten durch einen Gefäßverschluss betroffen. Bei besonders stark ausgeprägten Gefäßverschlüssen kann sich die daraus resultierende Fibrosierung auch über die gesamte Myokarddicke (transmural) erstrecken. Ein solcher Befund geht mit einer deutlich verschlechterten Prognose einher. (45–47)

Eine Narbenbildung innerhalb des Myokards kann jedoch auch durch nicht-ischämische Herzerkrankungen verursacht werden. Es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe von Kardiomyopathien, die in den folgenden Kapiteln im Einzelnen vorgestellt werden. Sie können ebenfalls anhand charakteristischer LGE-Muster differenziert werden (s. Abb. 3). (48)

Bei Patienten mit einer Myokarditis treten die Late Gadolinium Enhancement Areale mehrheitlich subepikardial oder multifokal auf. Bei Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie befinden sie sich v.a. mittmyokardial und im Bereich des Ventrikelseptums. Patienten mit einer Hypertrophen Kardiomyopathie weisen i.d.R. Läsionen in der anterioren und septalen Herzwand auf, sowie an den Ansatzstellen des rechten Ventrikels. (48–50)

Im Rahmen einer kardialen Sarkoidose kommt es vorzugsweise zu einer subepikardialen LGE-Verteilung. Prinzipiell können die Late Gadolinium Enhancement Areale bei einer kardialen Sarkoidose jedoch überall im Myokard auftreten und sind zusätzlich durch ein granulomatöses Erscheinungsbild von anderen Herzerkrankungen differenzierbar. (31)

Charakteristisch für die kardiale Amyloidose ist ein ringförmiges LGE-Muster, welches sich über den gesamten subendokardialen Verlauf des Myokards erstreckt (51).

Darüber hinaus gibt es noch einige weitere Krankheitsbilder, die sich am Herzen manifestieren und dort eine Narbenbildung bzw. positive Late Gadolinium

Enhancement Befunde verursachen können. Hierzu zählen u.a. die Aortenstenose, die arterielle Hypertonie, der Lupus erythematoses sowie die ventrikuläre Arrhythmie. Für diese Krankheitsbilder konnte bislang jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den LGE-Verteilungen nachgewiesen werden. (48–50)

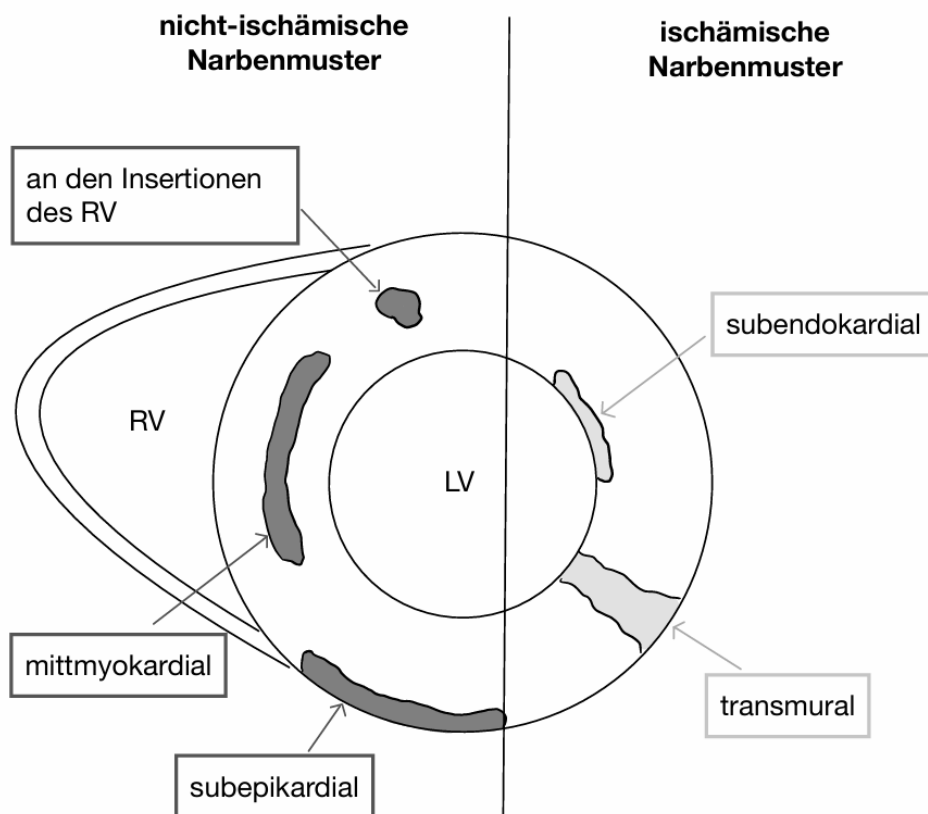


Abbildung 3 Charakteristische Verteilungsmuster der Late Gadolinium Enhancement Areale. Ischämische vs. nicht-ischämische Narbenbildung.

Late Gadolinium Enhancement Areale, die als Folge eines Ischämie-bedingten Schadens auftreten, befinden sich entweder subendokardial oder (bei einer besonders schweren Schädigung) transmural. (45–47)

Nicht-ischämische Herzerkrankungen führen typischerweise zu anderen Verteilungsmustern. Diese können sich in der Mitte des Myokards (mittmyokardial), subepikardial oder an den Ansatzstellen des rechten Ventrikels (RV) befinden. (48–50)

LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel

1.3 Nicht-ischämische Herzerkrankungen

Nicht-ischämische Herzerkrankungen umfassen alle kardialen Krankheitsbilder, die nicht in Folge einer Minderdurchblutung durch Verschluss koronarer Gefäße verursacht werden. Sie können angeboren oder erworben sein. Man bezeichnet sie dann auch als primäre oder sekundäre Herzerkrankungen. Allen gemein ist in der kardialen MRT-Diagnostik, dass sie typischerweise nicht subendokardial auftreten. (52,53)

Als Auslöser für nicht-ischämische Herzerkrankungen können genetische Defekte sowie exogene Einflüsse eine Rolle spielen. Zu den äußeren Einflussfaktoren zählen v.a. Infektionen, toxische Substanzen und Vorerkrankungen bzw. Komorbiditäten. (54)

Zu den häufigsten nicht-ischämischen Erkrankungen des Myokards zählen die Myokarditis, die dilatative Kardiomyopathie (DCM) und die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), welche im cMRT zu einer morphologisch sichtbaren Narbenbildung führen können (55). Im Folgenden werden die genannten Krankheitsbilder einzeln vorgestellt und erläutert.

Seltenere Krankheitsbilder, die sich am Herzen manifestieren können, wie eine kardiale Beteiligung bei systemischer Sklerose, bei Amyloidose oder bei Morbus Fabry (31), werden im Rahmen dieser Arbeit in der Gruppe der rheumatischen und Speichererkrankungen zusammengefasst.

1.3.1 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, deren Symptome sich in der Klinik durchaus unterschiedlich darstellen. Sie können asymptomatisch oder schwach ausgeprägt sein, aber auch den Symptomen eines akuten Myokardinfarkts ähneln. Oftmals treten Dyspnoe, unspezifische Thoraxschmerzen und Arrhythmien auf. (56)

In Deutschland liegt die Prävalenz der Myokarditis bei ca. 25 Personen pro 100.000 und damit leicht über dem globalen Durchschnitt von 23 Personen pro 100.000 (57). Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 43 ± 14 Jahre (58), wodurch charakteristischerweise eher jüngere Patienten betroffen sind (57–59).

1.3.1.1 Ätiologie

In etwa der Hälfte der Fälle wird eine Myokarditis durch eine virale Infektion verursacht. Zu den Viren, die typischerweise an der Entstehung einer Myokarditis beteiligt sind, zählen u.a. Enteroviren, Adenoviren, verschiedene humane Herpesviren (HHV-4, HHV-6, HHV-8) und das Parvovirus B19. (54)

Weitere wichtige Auslöser einer Myokarditis können bakterielle Erreger sein; eine Myokarditis kann aber auch nicht-infektiös bedingt sein, bspw. durch Autoimmun-Erkrankungen oder durch Medikamente (56).

1.3.1.2 Diagnostik und Bedeutung der cMRT

Als Goldstandard zum Nachweis einer Myokarditis gilt die endomyokardiale Biopsie (56,60). Histopathologisch bestätigte Veränderungen sind praktisch beweisend. Jedoch treten bei der Myokarditis i.d.R. fokale statt globaler Entzündungen auf, wodurch die Gefahr eines sog. „sampling error“ besteht (60,61). Das bedeutet, dass fälschlicherweise gesundes Myokard biopsiert wird und die Untersuchung falsch negativ ausfällt. Die Sensitivität ist daher eher gering und abhängig von der Anzahl der durchgeführten Biopsien. Laut Chow, et al. (60) sind im Durchschnitt 17 Biopsien nötig, um eine Sensitivität von 79% zu erzielen. Außerdem handelt es sich bei der endomyokardialen Biopsie um ein

invasives Diagnoseverfahren, welches grundsätzlich ein höheres Komplikationsrisiko aufweist als nicht-invasive Diagnoseverfahren.

Da die in der klinischen Routinediagnostik verwendeten Laborparameter CK-MB, Troponin T und Troponin I, die den Untergang von Kardiomyozyten anzeigen, bei einer Myokarditis nicht zwangsläufig auffällig sind (62) und da die Veränderungen im EKG und in der Echokardiografie nicht spezifisch für eine Myokarditis sind (56), kommt der cMRT unter den nicht-invasiven Diagnoseverfahren eine wichtige Rolle in der Diagnosestellung zu. Mit Hilfe der cMRT können entzündlich bedingte Myokardveränderungen zuverlässig visualisiert werden (56). Die diagnostische Auswertung der cMRT-Daten erfolgt mit Hilfe der sog. Lake-Louise-Kriterien.

1.3.1.3 Lake-Louise-Kriterien

Im Jahr 2009 verabschiedeten Friedrich et al. (63) ein White Paper, welches Befundungskriterien für die Diagnosestellung einer Myokarditis vorschlug. Diese Vorschläge wurden als Lake-Louise-Kriterien bekannt und beinhalten 3 cMRT-Parameter: die Ausbildung eines myokardialen Ödems (nachgewiesen durch eine erhöhte T2-Signalintensität), die verstärkte Durchblutung des Myokards (nachgewiesen durch ein Early Gadolinium Enhancement) und das Vorhandensein von Narbengewebe (nachgewiesen durch ein Late Gadolinium Enhancement). Der Nachweis von 2 dieser 3 Kriterien bestätigte den Verdacht auf eine Myokarditis.

Diese Lake-Louise-Kriterien wurden 2018 von Ferreira et al. (64) revidiert. Statt der zuvor 3 Parameter werden zurzeit 2 Hauptkriterien und 2 Nebenkriterien verwendet: das eine Hauptkriterium ist der Nachweis eines Myokardödems, welches in der revidierten Form zusätzlich durch das T2-Mapping bewiesen werden kann. Das zweite Hauptkriterium ist der Nachweis einer Myokardverletzung. Das Ausmaß der Myokardverletzung kann über die T1-Relaxationszeit, über das ECV-Mapping oder durch das Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement (LGE) bestimmt werden. Das Auftreten der beiden Hauptkriterien spricht für eine Myokarditis. Das Ausbleiben dieser schließt

eine Myokarditis allerdings nicht aus. Tabelle 1 fasst die Neuerungen in den Lake-Louise-Kriterien zusammen.

Tabelle 1 Darstellung der revidierten Lake-Louise-Kriterien aus dem Jahr 2018 nach Ferreira et al. (64)

cMRT-Parameter	
Hauptkriterien	erhöhte Werte der T2-Signalintensität <i>oder</i> im T2-Mapping (= Myokardödem)
	erhöhte T1 bzw. ECV-Werte <i>oder</i> LGE-Nachweis (=Myokardverletzung)
Nebenkriterien	Perikarditis, linksventrikuläre Dysfunktion

Das T2-Mapping gewinnt an Bedeutung, da es nun ebenfalls zum Nachweis eines Myokardödems verwendet werden kann.

Des Weiteren eignen sich die cMRT-Daten auch als Verlaufsparemeter mit prognostischer Aussagekraft. Bleiben die pathologischen Veränderungen in Folgeuntersuchungen bestehen, liegt der Verdacht einer chronischen Inflammation nahe (64).

1.3.1.4 Prognose

In der Mehrzahl der Fälle (etwa 70%) heilt eine akute Myokarditis spontan aus und hat somit eine sehr gute Prognose (65).

Bei der chronischen Myokarditis ist die Prognose hingegen schlechter, da das Risiko, im Verlauf eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) und eine chronische Herzinsuffizienz zu entwickeln, deutlich erhöht ist (65,66).

1.3.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) beschreibt eine pathologische Ausdehnung des ventrikulären Volumens, die weder durch eine Volumen- oder Druckbelastung noch durch eine Koronare Herzerkrankung zu erklären ist. Die Wanddicke des Myokards bleibt in etwa gleich. Es kommt zu einer systolischen Dysfunktion in Form einer verringerten linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF). (67,68)

Unter pädiatrischen Patienten ist die DCM mit ca. 60% die häufigste Kardiomyopathie (69) und auch im Erwachsenenalter belegt sie hinter der Hypertrophen Kardiomyopathie den zweiten Platz unter den Kardiomyopathien (55). Außerdem führt die DCM oftmals zu einer Herzinsuffizienz (68) und gilt als häufigste Indikation für eine Herztransplantation (55,70).

1.3.2.1 Ätiologie

Die Entstehung der DCM kann gemäß der Klassifikation der American Heart Association (AHA) einen genetischen, einen nicht-genetischen (erworbenen) oder einen gemischten Ursprung haben (68).

In etwa der Hälfte der Fälle ist eine DCM idiopathisch, d.h. unbekannter Ursache, allerdings stehen dahinter oftmals genetische Einflussfaktoren (55). Laut Weintraub et al. haben etwa 35% der Dilatativen Kardiomyopathien eine genetische Ursache (71).

Weitere 30% sind infektiöser Genese, was die DCM mit dem Krankheitsbild der Myokarditis verbindet (67,71). Im Vordergrund stehen also auch hier die in Kapitel 1.2.1 bereits vorgestellten kardiotropen Viren: Enteroviren, Adenoviren, Herpesviren und das Parvovirus B19 (54,67). Neben Infektionen verursachen Noxen den Großteil der erworbenen DCM-Fälle. An dieser Stelle ist v.a. der Einfluss von Alkoholmissbrauch hervorzuheben, der allein für 21-36% der Fälle verantwortlich ist (72). Weitere schädigende Substanzen, die in Verbindung mit einer DCM stehen, sind Drogen wie Kokain (55) oder bestimmte Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Anthrazykline oder Trastuzumab (50).

1.3.2.2 Diagnostik und Bedeutung der cMRT

Klinisch präsentieren sich die Patienten häufig mit Dyspnoe, Orthopnoe oder Ödemen als Folge der begleitenden Herzinsuffizienz. In der Echokardiografie können bereits die ventrikuläre Dilatation sowie eine diffuse Hypokinesie festgestellt werden. Außerdem können weitere pathologische Umbauprozesse festgestellt werden, die unter dem Begriff „Remodeling“ zusammengefasst werden. Hierzu zählen eine zusätzliche Erweiterung des rechten Ventrikels, des linken Vorhofs oder eine funktionell bedeutsame Mitralklappeninsuffizienz. (55)

Ähnlich wie bei der Myokarditis ist die endomyokardiale Biopsie aufgrund ihrer Invasivität und eher geringen Sensitivität umstritten. Als Goldstandard für die Einschätzung der ventrikulären Größe und Herzfunktion gilt daher die cMRT. Desweiteren können – falls vorhanden – charakteristische LGE-Muster Hinweise liefern, wie weit fortgeschritten der Myokardschaden ist. Letzteres hat großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, mit der weitere Komplikationen auftreten können. (49,73)

1.3.2.3 Prognose

Auch wenn sich die Prognose der DCM in den letzten Jahren durch verbesserte diagnostische Verfahren und optimierte Therapiekonzepte deutlich verbessert hat – die 10 Jahres-Überlebensrate beträgt inzwischen 85% - haben Patienten mit begleitenden Komplikationen weiterhin ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben oder auf eine Herztransplantation angewiesen zu sein. (49)

Zu den häufigsten Komplikationen der DCM zählen die Herzinsuffizienz und das Auftreten von Arrhythmien. Das ventrikuläre Remodeling geht mit der schlechtesten Prognose einher. (55)

1.3.3 Hypertrophe Kardiomyopathie

Bei der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) handelt es sich um eine exzessive Myokardverdickung, die nicht durch andere Ursachen wie bspw. eine arterielle Hypertonie erklärt werden kann.

Etwa 65-70% der klinisch diagnostizierten HCM-Patienten zeigen eine obstruktive Form (HOCM), während 30-35% nicht-obstruktiv sind (HNCM) (74). Die obstruktive Form führt zu einer Einschränkung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Klinisch können Symptome wie Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris sowie Schwindel und Benommenheit auftreten. Zur Diagnosestellung ist jedoch ein Belastungstest zwingend notwendig, da die Obstruktion bei etwa der Hälfte der HOCM-Patienten erst unter Belastung auftritt. (74)

Die HCM entsteht durch einen Gendefekt in Regionen, die für Sarkomer-Proteine codieren. Mit einer Prävalenz, die zwischen 100 und 200 Erkrankten pro 100 000 liegt, ist sie sogar die häufigste vererbte Herzerkrankung überhaupt (55,74). Auf Grund dieser genetischen Komponente tritt die Erkrankung oft bereits in jungem Alter auf und stellt die Hauptursache des plötzlichen Herztodes bei jungen Menschen dar (75).

1.3.3.1 Ätiologie

Die Vererbung der HCM verläuft autosomal-dominant, weist jedoch eine variable Penetranz auf. Man geht davon aus, dass etwa die Hälfte der Betroffenen unter einer vererbten HCM leiden, während es sich bei der anderen Hälfte um neu entstandene Spontan-Mutationen handelt (76). Es sind bereits mehrere hundert Mutationen auf mehr als 27 Genen bekannt, die zu einer Fehlfunktion verschiedener myokardialer Proteine führen. In Konsequenz kommt es zu einem Struktur- und Kontraktilitätsverlust der Kardiomyozyten, der wiederum eine reaktive Hypertrophie zur Folge hat. (74)

1.3.3.2 Diagnostik und Bedeutung der cMRT

Zur klinischen Routinediagnostik gehören die Auskultation und das EKG. Die Auskultation der HNCM stellt sich i.d.R. ohne pathologische Geräusche dar, wohingegen die obstruktive HOCM ein Geräusch während der Systole verursacht. Das EKG zeigt in 75-90% der Patienten mit HCM charakteristische Veränderungen einer linksventrikulären Hypertrophie (74) und sollte auf Grund der unkomplizierten und kostengünstigen Anwendung stets durchgeführt werden. Jedoch ist das EKG allein nicht spezifisch genug, um eine sichere HCM-Diagnose zu stellen, weshalb weitere diagnostische Untersuchungen empfohlen werden. Hierzu zählen insb. die transthorakale Echokardiographie (TTE) und die cMRT, um die morphologischen Gegebenheiten wie die Wanddicke, die ventrikuläre Muskelmasse und eventuell vorhandene Gewebenarben darzustellen. Da die cMRT genauere anatomische Informationen als die TTE liefert, sollte diese bei allen Patienten mit HCM durchgeführt werden. (55,74)

1.3.3.3 Prognose

Die klinischen Verläufe der HCM reichen von symptomlos, über Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern bis hin zum plötzlichen Herztod. Individuelle Risikofaktoren sind bislang nicht abschließend geklärt. In der Altersverteilung fällt aber auf, dass der plötzliche Herztod bei HCM vor allem Kinder und junge Erwachsene betrifft. Die linksventrikuläre Wanddicke gilt hierbei als prognostischer Marker hinsichtlich des Risikos für einen plötzlichen Herztod. Der Grad der Ausflussbehinderung wird ebenfalls mit einer Verschlechterung der Prognose in Verbindung gebracht, sowie das bisherige Auftreten von Symptomen. Die Identifizierung sogenannter „high risk“ Patienten hat vorrangige Bedeutung, da vor allem diese Patienten weitere therapeutische Maßnahmen benötigen. (75)

1.4 Zielsetzung

Die LGE-Technik ist ein in der kardialen MR-Bildgebung routinemäßig eingesetztes Verfahren, mit deren Hilfe fibrotisch umgebaute Myokardareale zuverlässig visualisiert werden. Zur Optimierung der Kontrastschärfe wurden unterschiedliche LGE-Techniken entwickelt, darunter die Dark-Blood- und die Bright-Blood-LGE-Technik.

Zahlreiche Studien haben sich dem Vergleich dieser beiden Techniken gewidmet bezogen auf die Visualisierung ischämisch bedingter Myokardfibrosen. Im Ergebnis kristallisierte sich dabei eine Präferenz zugunsten der Dark-Blood-LGE-Technik heraus. Außerdem konnten bereits charakteristische LGE-Muster für eine Vielzahl nicht-ischämischer Kardiomyopathien bestimmt werden, deren Kenntnis die Abklärung differentialdiagnostischer Fragestellungen erleichtern kann.

Allerdings ist für dieses Krankheitsspektrum bislang nicht hinreichend untersucht, inwiefern sich Dark-Blood- und Bright-Blood-LGE-Technik bei der Visualisierung nicht-ischämischer Myokardnarben unterscheiden.

Daher ist es das Ziel der folgenden Nichtunterlegenheitsstudie, zu untersuchen, ob das für subendotheliale Narben präferierte Dark-Blood-LGE-Verfahren auch einen Benefit für die Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien bietet oder zumindest nicht schlechter als das Bright-Blood-LGE-Verfahren ist. In dieser Arbeit wird davon ausgegangen, dass sich die diagnostische Performance zwischen den beiden LGE-Techniken nicht relevant unterscheidet in Bezug auf die Visualisierung von Myokardnarben nicht-ischämischer Kardiomyopathien.

Dies soll sowohl qualitativ als auch quantitativ durch Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem bisherigen Referenzstandard untersucht werden.

Des Weiteren soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob und inwiefern die quantitativen diagnostischen Parameter der T1- und T2-Relaxationszeiten, sowie das ECV mit den durch Late Gadolinium Enhancement Areale nachgewiesenen Fibrosierungen korrelieren.

2 Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

2.1.1 Auswahlkriterien

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten des Universitätsklinikums Tübingen, bei denen der klinische Verdacht auf eine nicht-ischämische Kardiomyopathie bestand, im Zeitraum von Januar 2020 bis März 2023 prospektiv in die Studie aufgenommen. Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten in die Studie war das Vorliegen einer schriftlichen, informierten Einwilligung sowie die Vollendung des achtzehnten Lebensjahres. Eine Beratung und Zustimmung für das Projekt fand durch die klinische Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen statt.

Die in der folgenden Tabelle aufgelisteten patientenbezogenen Daten wurden in anonymisierter Form erhoben.

Tabelle 2 Datenerhebung in anonymisierter Form

Erhobene	Pat.-ID xxx-1	Pat.-ID xxx-2	...
Patientendaten			
Geburtsdatum			
Datum der cMRT-Untersuchung			
Geschlecht			
Gewicht			
Körpergröße			
Indikation der cMRT-Untersuchung			
Diagnose nach cMRT-Untersuchung			
Hämatokrit-Wert*			

*Der Hämatokrit-Wert wird für die Berechnung des ECV benötigt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen eines der nachfolgend genannten Ausschlusskriterien wurden die Untersuchungsergebnisse von der Datenerhebung ausgeschlossen: ein unvollständig erhobener LGE-Datensatz, sowie ein LGE-Datensatz mit unzureichender Bildqualität bzw. mit einer Artefakt-Überlagerung. Ebenso führte das Vorhandensein eines subendothelialen LGE-Areals als Zeichen für eine ischämische Ursache der Narbenbildung zum Ausschluss von der Studie.

2.2 Akquisition der Bilddaten

Sämtliche Bilddaten wurden innerhalb eines standardisierten cMRT-Scans mit Hilfe eines 1,5 T MRT-Geräts (MAGNETOM Aera, SIEMENS Healthcare, Erlangen, Deutschland) erhoben. Als Kontrastmittel wurde 0,15 mmol/kg Körpergewicht Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) verwendet.

Die Akquisition der Dark-Blood-LGE-Bilddaten erfolgte 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Die der Bright-Blood-LGE-Bilddaten erfolgte 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Für beide LGE-Techniken wurde vor der eigentlichen Bilddatenerhebung jeweils ein sogenannter „Scout Scan“ durchgeführt, um die optimale Inversionszeit (TI) zu bestimmen (77).

Die technischen Parameter für die Dark-Blood und Bright-Blood LGE-Aufnahmen sind in Tabelle 3 aufgeführt und folgen den standardisierten Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) (30,78,79).

Tabelle 3 Auflistung der technischen Parameter für die Bilddatenerhebung

Parameter	Dark-Blood (2D)	Bright-Blood (3D)
Pulssequenz	TRUFI-PSIR	TRUFI-PSIR
TE (ms)	1,24	1,26
Flig angle (°)	45	90
Schichtdicke (mm)	8	2,5*
erworbene Auflösung (mm ²)	1,33 x 1,33	1,48 x 1,48

*die Schichtdicke der Bright-Blood-Aufnahmen wurde in den weiteren Arbeitsschritten auf 8mm angepasst (s. Kapitel 3.3.1).

Die gewählten Parameter unterschieden sich teilweise, da die verwendete Software zur Auswertung der Bilddaten standardmäßig die Dark-Blood-LGE-Aufnahmen als 2D-Datensatz berechnete und die Bright-Blood-LGE-Aufnahmen standardmäßig als 3D-Datensatz.

Um eine Vergleichbarkeit der beiden Datensätze zu gewährleisten, fand im weiteren Verlauf eine Überführung des 3D-Bright-blood-Datensatzes in einen 2D-Datensatz statt, was im Folgenden in Kapitel 2.3.1 erläutert wird.

2.3 Auswertung der Late Gadolinium Enhancement Befunde

Die Auswertung der erhaltenen Bilddaten erfolgte am Software-Programm „cvi42“ (Version 5.14, Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Alberta, Kanada). Die Methodik der Bilddaten-Auswertung richtete sich nach Handlungsempfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)(30,80), um ein möglichst standardisiertes Vorgehen zu gewährleisten.

Die in den Kapiteln 2.3.2 und 2.3.3 vorgestellten Untersuchungsschritte wurden im Verlauf der Studie zusätzlich durch zwei weitere Untersucher der Arbeitsgruppe unabhängig voneinander durchgeführt, um die erzielten Ergebnisse auf Inter-Rater-Reliabilität prüfen zu können.

2.3.1 Planung der Bright-Blood-LGE-Kurzachsenschnitte

Die Bright-Blood-LGE-Datensätze wurden ebenso wie die Dark-Blood-LGE-Datensätze in 2-dimensionalen Kurzachsenschnitten (KA) auf das Vorhandensein von Late Gadolinium Enhancement Arealen untersucht. Dafür mussten die 3D-Bright-Blood-Datensätze zunächst in KA-Schnitte umgewandelt werden. Dies erfolgte durch eine multiplanare Rekonstruktion (s. Abb. 4) im „cvi42“-Software-Programm.

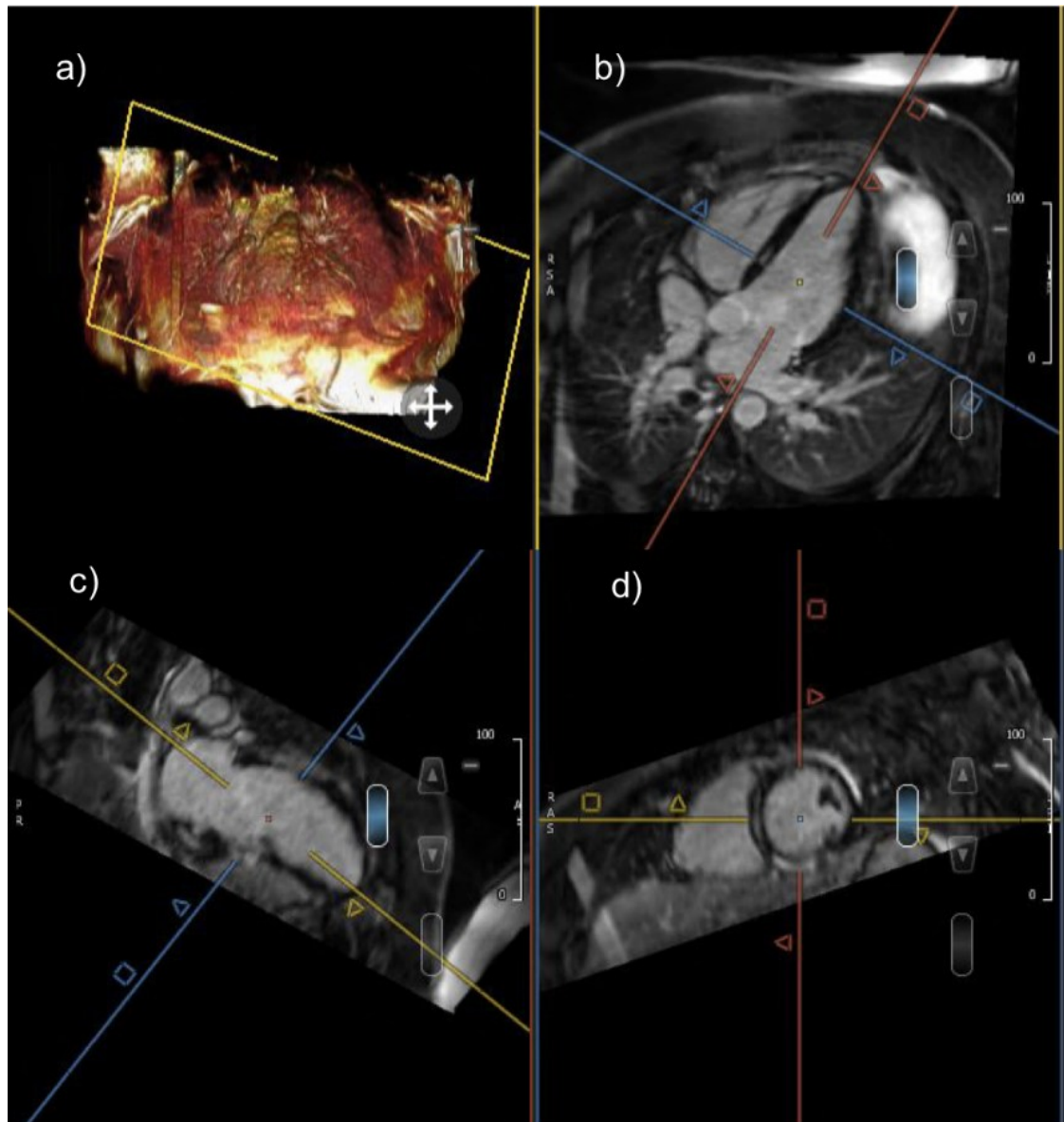


Abbildung 4 Planung der Bright-Blood-Kurzachsenschnitte

- a) 3D-Bright-blood-Datensatz
- b) Vierkammerblick
- c) Zweikammerblick
- d) Kurzachsenschnitt

Bei der Erstellung der KA-Schnitte wurde darauf geachtet, dass die Planungsachsen (rot, gelb) sowohl die Herzspitze als auch die Mitralklappe mittig durchlaufen. Die daraus resultierende blaue Achse steht zu diesen im 90°-Winkel und stellt die Ebene der KA-Schnitte dar.

Bei der Erstellung der KA-Schnitte wurden folgende Werte festgelegt: die Schnittdicke betrug 8mm, der Abstand zwischen den einzelnen Schnitten betrug 1,6 mm und die Anzahl der KA-Schnitte wurde so gewählt, dass mindestens der gesamte linke Ventrikel vollständig erfasst wurde.

2.3.2 Qualitative Auswertung der LGE-Kurzachsenschnitte

Die Dark-Blood- und die Bright-Blood-LGE-Datensätzen wurden auf das Vorhandensein eines vom gesunden Myokard eindeutig abzugrenzenden Late Gadolinium Enhancement Areal untersucht.

Bei Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement Areal wurde dessen Lokalisation unter Verwendung des 17-Segmente-Modells der AHA in der Excel-Tabelle notiert. Darüber hinaus wurden die erfassten Late Gadolinium Enhancement Befunde anhand ihrer morphologischen Charakteristika in die Kategorien „linear mittmyokardial“, „linear subepikardial“, „fleckig diffus“ und „an der Insertionsstelle des anterioren“ bzw. „inferioren rechten Ventrikels“ gruppiert.

2.3.3 Quantitative Auswertung der LGE-Kurzachsenschnitte

Um die Größe des gesunden Myokards sowie die Ausdehnung der Late Gadolinium Enhancement Areale quantitativ zu bestimmen, wurde die sog. „n-SD-Technik“ angewandt (30). Hierbei wurden die Grenzen des Endokards und des Epikards manuell in sämtlichen KA-Schnitten eingezeichnet (s. Abb. 5). Ebenso wurde ein Myokardabschnitt, der visuell als nicht-Kontrastmittelaufnehmend gewertet werden konnte, als Referenzwert für gesundes Myokard gewählt und als sog. „region of interest“ (ROI) manuell eingezeichnet.

Die Bestimmung des Late Gadolinium Enhancement Areal sowie des gesunden Myokards erfolgte daraufhin automatisch durch das Software-Programm. Myokardabschnitte, die nicht mehr als 2 Standardabweichungen (SD) oberhalb des Referenzwerts für gesundes Myokard lagen, wurden als gesundes Myokard erkannt. Der cut-off-Wert für eine Wertung als Late Gadolinium Enhancement Areal wurde auf 5 SD oberhalb des Referenzwerts für gesundes Myokard festgelegt. Myokardabschnitte, deren Signalintensität im Bereich zwischen 2 und 5 SD oberhalb des Referenzwerts lag, wurden als Grauzone gewertet.

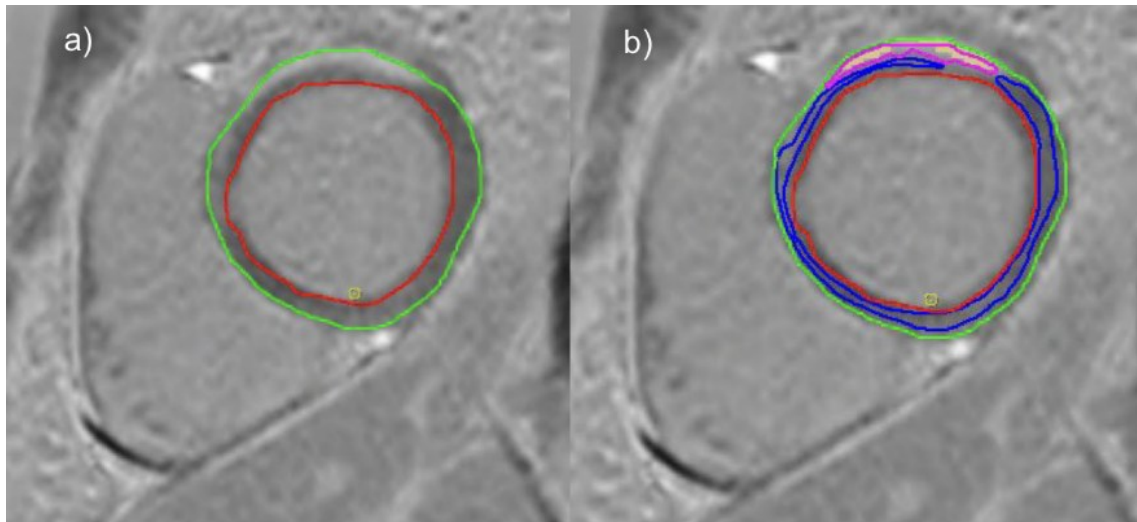


Abbildung 5 Auswertung der Kurzachsenschnitte mittels cvi42-Software

- a) manuelle Bestimmung von Endokard (rot) und Epikard (grün)
- b) automatische Berechnung von gesundem Myokard (blau) und Narbengewebe (rosa)

Folgende Parameter wurden daraufhin durch das Software-Programm gemessen: Die Masse und das Volumen des gesunden Myokards (in g bzw. ml), sowie die Masse (in g) und das Volumen (in ml und in %) des Narbengewebes. Außerdem wurden die Masse (in g) und das Volumen (in ml und in %) der Grauzone gemessen.

2.4 Auswertung der Relaxationszeiten

2.4.1 Messung der T1-Relaxationszeit und ECV-Bestimmung

Die Messung der T1-Relaxationszeit erfolgte im nativen Zustand, sowie im Zustand nach Kontrastmittel-Gabe (s. Abb. 6). Hierfür wurden die beiden Datensätze jeweils in 3 Schichten ausgewertet: basal, mittventrikulär und apikal.

In diesen Schichten erfolgte eine manuelle Festlegung von Endokard und Epikard analog zum Vorgehen in der Late-Gadolinium-Enhancement-Auswertung. Des Weiteren wurde für die anschließende Berechnung des ECV ein exemplarischer Bereich des Blutvolumens markiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass kein Papillarmuskel miterfasst wurde, um nicht die Werte für das Blutvolumen und damit die Berechnung des ECV-Volumens zu verfälschen.

Um Messfehler durch versehentliches Erfassen von umliegenden nicht-myokardialen Strukturen (epikardiales Fett, Blutpool) zu vermeiden, wurde vorab festgelegt, dass die am weitesten epikardial und endokardial gelegenen Myokardabschnitte nicht in die Messung der Relaxationszeit einbezogen würden. Hierfür wurde der „Epikardiale-“ und „Endokardiale-Offset“ auf 20% gestellt.

Die Ermittlung der T1-Relaxationszeiten und des ECV erfolgten daraufhin automatisch durch das Software-Programm. Für die Berechnung des ECV wurde der Hämatokrit-Wert des jeweiligen Patienten zum Tag der Untersuchung im Software-Programm angegeben. Die erhaltenen Werte wurden der Excel-Tabelle hinzugefügt.

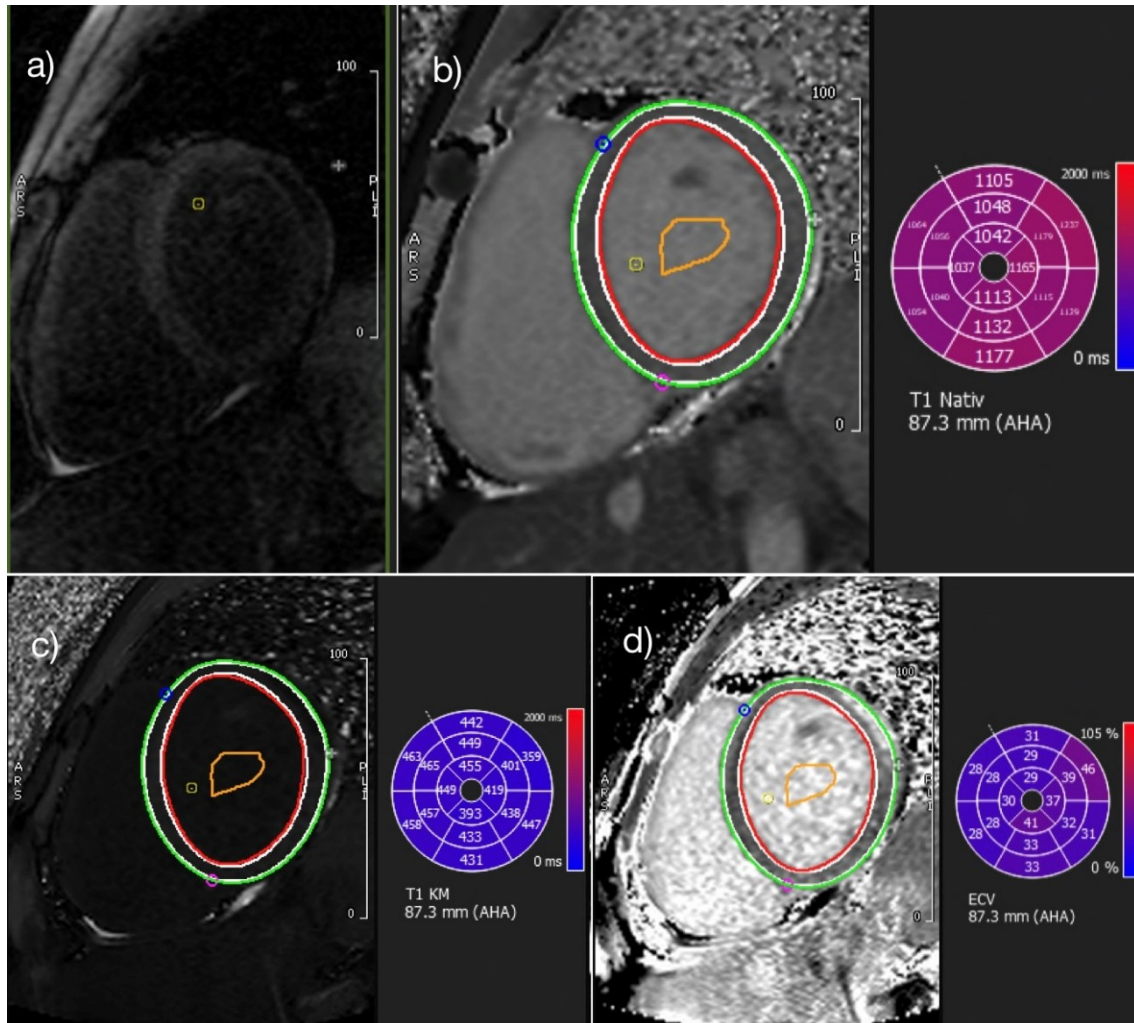


Abbildung 6 Messung der T1-Relaxationszeiten und des Extrazellulärvolumens (ECV)

- a) Schnittebene basal
- b) Messung der T1-Relaxationszeit nativ
- c) Messung der T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittel-Gabe
- d) Berechnung des ECV

2.4.2 Messung der T2-Relaxationszeit

Zur Bestimmung der T2-Relaxationszeit wurde der entsprechende Datensatz in das Fenster zur Auswertung eingeladen und es wurde analog zum Verfahren der Late-Enhancement-Auswertung vorgegangen (s. Abb. 7).

Zunächst erfolgte eine manuelle Einzeichnung von Endokard und Epikard in 3 Ebenen: basal, mittventrikulär und apikal. Um Messfehler durch versehentliches Erfassen von umliegenden nicht-myokardialen Strukturen zu vermeiden, wurde vorab festgelegt, dass die am weitesten epikardial und endokardial gelegenen Myokardabschnitte nicht in die Messung der Relaxationszeit einbezogen würden. Hierfür wurde der sog. „Epikardiale-“ und „Endokardiale-Offset“ ebenfalls auf 20% gestellt.

Abschließend wurde der anteriore Ansatzpunkt des rechten Ventrikels eingezeichnet, um der Software eine Segmentierung gemäß Empfehlungen der American Heart Association (AHA) zu ermöglichen (s. Abb. 7 c).

Die erhaltenen Werte wurden der Excel-Tabelle hinzugefügt.

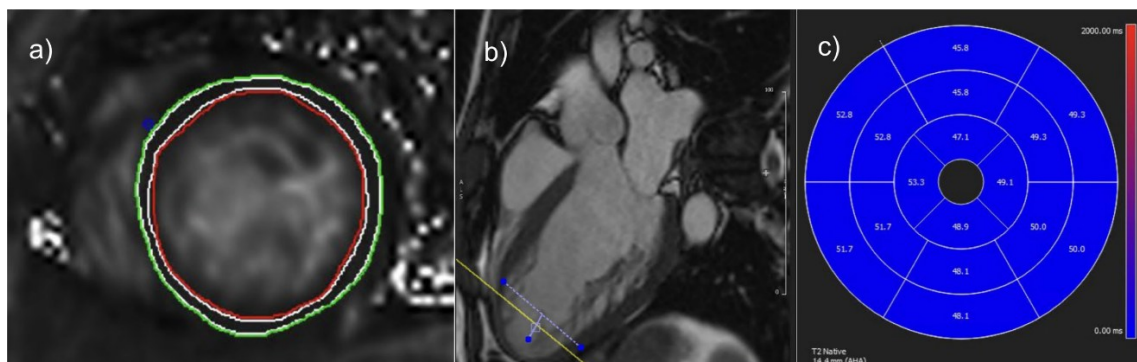


Abbildung 7 Messung der T2-Relaxationszeit mittels cvi42-Software

- a) manuelle Festlegung von Endo- und Epikard
- b) Darstellung der apikalen Ebene
- c) Darstellung der ermittelten T2-Werte in Form des 17-Segmente-Modells der AHA

2.4.3 Messung der T2*-Relaxationszeit

Um eine Verfälschung der erhobenen Daten durch eine eventuell vorhandene Eisenüberladung im Rahmen einer Speichererkrankung oder Hämorrhagien auszuschließen, wurde eine T2*-Analyse durchgeführt. Gemäß Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)(30,80) spricht eine T2*-Zeit <20 ms als cut-off-Wert für den Nachweis einer Eisenüberladung im Rahmen einer cMRT-Untersuchung bei 1,5 T. Eine normale T2*-Zeit beträgt hingegen ca. 40 ms.

Zur Bestimmung der T2*-Zeit wurde eine ROI in einem geeigneten Abschnitt des gesunden Referenz-Myokards manuell eingezeichnet. Dies erfolgte standardisiert im Bereich des Ventrikelseptums. Die gemessenen Werte wurden der Excel-Tabelle hinzugefügt.

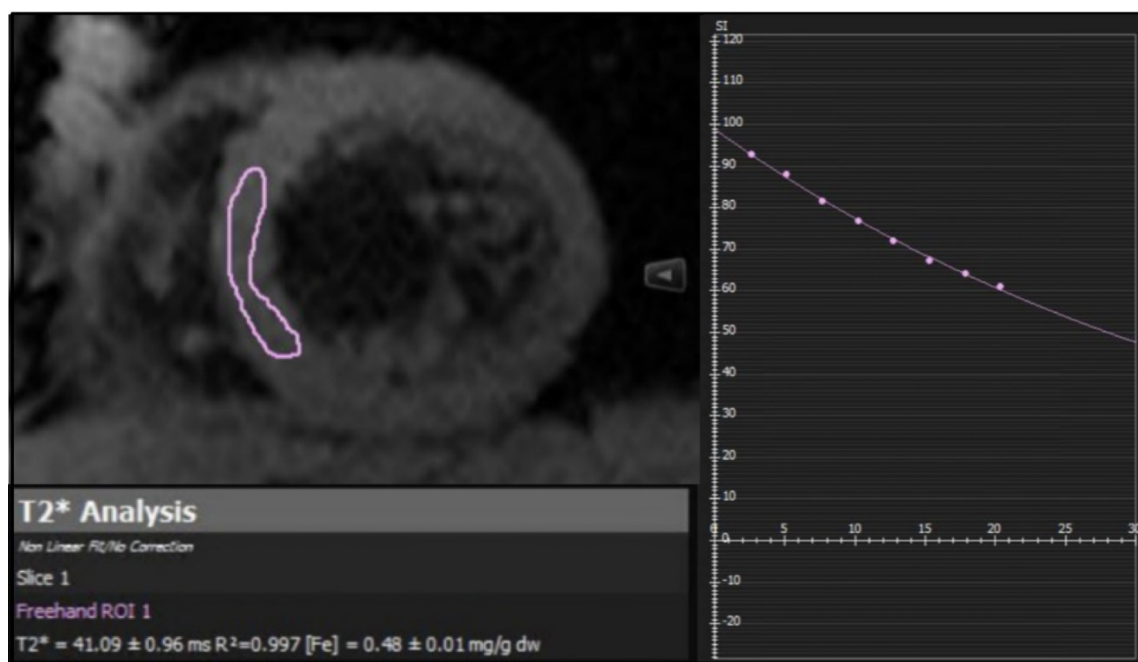


Abbildung 8 Messung der T2*-Relaxationszeit mittels cvi42-Software

Die eingezeichnete ROI befindet sich standardmäßig in einem geeigneten Abschnitt des gesunden Referenz-Myokards im Bereich des Ventrikelseptums.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung der Daten wurde JMP von SAS Institute Inc. (Version 16.2) sowie das MEDCALC®-Softwareprogramm von MedCalc Software Ltd. (Version 20.112) verwendet.

In Abhängigkeit von der Fragestellung erfolgten verschiedene statistische Tests. Die erhobenen Daten wurden mittels JMP von SAS Institute Inc. (Version 16.2) anhand von Histogrammen, sowie der Maße Schiefe und Kurtosis auf Normalverteilung untersucht. Für metrische Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Für nominalskalierte Daten wurden Häufigkeiten in % bestimmt. Als cut-off-Wert für einen statistisch signifikanten Unterschied wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Das Dark-Blood- und das Bright-Blood-LGE-Verfahren wurden hinsichtlich der gemessenen Werte für die Größe des myokardialen Narbengewebes unter Verwendung des t-Tests für abhängige Stichproben verglichen.

Unter der Annahme, dass das Bright-Blood-LGE-Verfahren als etabliertes diagnostisches Verfahren die Referenzmethode darstellt, wurde die diagnostische Genauigkeit des Dark-Blood-LGE-Verfahrens zur Erkennung nicht-ischämischer Myokardnarben mit Hilfe des McNemar-Tests geprüft. Hierfür wurde das MEDCALC®-Softwareprogramm von MedCalc Software Ltd. (Version 20.112) genutzt. Dabei wurde für beide LGE-Verfahren jeweils dichotom geprüft, ob ein Late Gadolinium Enhancement Areal festgestellt werden konnte (LGE-positiv) oder nicht (LGE-negativ). Um zu überprüfen, ob eine hohe Übereinstimmung bei der Erkennung der Late Gadolinium Enhancement Areale vorlag, wurde Cohen's κ als statistische Maßzahl zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität bestimmt. Auch hierfür wurde das MEDCALC®-Softwareprogramm von MedCalc Software Ltd. (Version 20.112) genutzt.

Alle weiteren statistischen Tests wurden weiter mittels JMP von SAS Institute Inc. (Version 16.2) durchgeführt.

Die LGE-positiven Patienten und die LGE-negativen Patienten wurden auf Unterschiede in ihren T1-Zeiten vor und nach Kontrastmittel-Gabe mittels zweiseitig angelegtem t-test für unabhängige Stichproben getestet. Ebenso wurden sie auf Unterschiede in der Höhe des ECV, der T2-Zeiten und der T2*-Zeiten untersucht. Zur Auswahl des geeigneten t-Tests wurden die Stichproben zuvor mittels Levene-Tests auf Varianzgleichheit untersucht.

Da die T2-Zeiten – im Gegensatz zu den T1-Zeiten vor bzw. nach Kontrastmittel-Gabe – nicht zur Berechnung des ECV herangezogen werden und um dennoch einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe des ECV und den gemessenen T2-Zeiten zu prüfen, wurden diese beiden Variablen mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten auf Korrelation geprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 420 Patienten, bei denen der klinische Verdacht auf eine nicht-ischämische Kardiomyopathie bestand, eine cMRT-Untersuchung durchgeführt.

25 Datensätze mussten von der Studie ausgeschlossen werden wegen fehlender LGE-Aufnahmen. Bei 13 Untersuchungen fehlten beide LGE-Aufnahmen, in 10 Fällen fehlten die Bright-Blood LGE-Aufnahmen und bei 2 Fällen fehlten die Dark-Blood LGE-Aufnahmen.

Im Anschluss erfolgte an den 395 vollständig aufgenommenen cMRT-Untersuchungen eine Bewertung der Bildqualität. In dieser Qualitätsprüfung wurden 23 weitere Patientenfälle wegen unzureichender Bildqualität von der Studie ausgeschlossen. In 4 Fällen wurde der linke Ventrikel nicht vollständig erfasst, weshalb diese Datensätze ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden.

25 Patienten wurden wegen des Vorhandenseins eines ischämischen LGE-Musters ausgeschlossen.

In keinem Fall musste ein Datensatz wegen einer erhöhten Eisenüberladung in der T2*-Analyse von der Studie ausgeschlossen werden.

Somit standen vollständige Datensätze von 343 Patienten für eine Auswertung zur Verfügung (s. Abbildung 9).

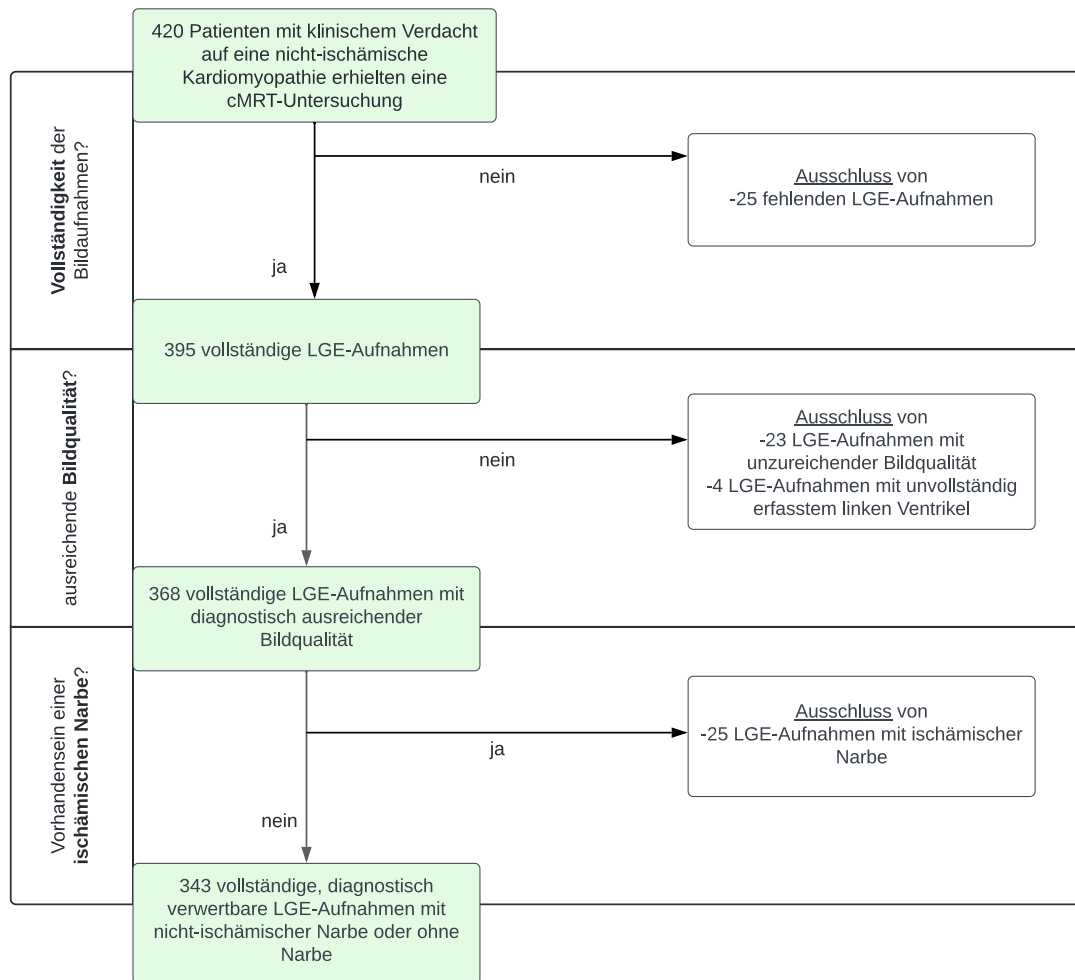


Abbildung 9 Flussdiagramm über die Auswahl geeigneter cMRT-Datensätze bzw. über den Ausschluss ungeeigneter cMRT-Datensätze

An der Studie nahmen Patienten im Alter von 18-82 Jahren teil. Der Anteil der Männer war mit 64% größer als der Anteil der Frauen (36%). Die häufigste Indikation der cMRT-Untersuchung war mit 54,7% der Verdacht auf eine Myokarditis.

Die am häufigsten gestellte Diagnose nach durchgeführter cMRT-Untersuchung lautete ebenfalls Myokarditis (n=125/343 Patienten; 36%). In 32% der Fälle (n=109/343 Patienten) lag ein unauffälliger Befund ohne den Nachweis eines Late Gadolinium Enhancement Areals vor. Die übrigen 32% der Diagnosen (n=109/343 Patienten) verteilen sich auf die restlichen nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Von diesen wurde wiederum am häufigsten die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM, n=31/109 Patienten; 28,4%) und die Dilatative Kardiomyopathie (DCM, n=29/109 Patienten; 26,6%) diagnostiziert. Die sonstigen nicht-ischämischen Kardiomyopathien beinhalten die arrhythmogene Kardiomyopathie (n=3/109 Patienten; 2,8%), die non-compaction Kardiomyopathie (n=3/109 Patienten; 2,8%), die Tako-Tsubo Kardiomyopathie (n=3/109 Patienten; 2,8%), die Amyloidose (n=2/109 Patienten; 1,8%) und die peripartale Kardiomyopathie (n=1/109 Patienten; 0,9%).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung der Studienpopulation, sowie über die Häufigkeitsverteilung der in der cMRT-Untersuchung diagnostizierten Befunde.

Tabelle 4 Zusammensetzung der Studienpopulation

Zusammensetzung der Studienpopulation	Angaben in [MW $\pm$ SD] oder [%]
Alter	44 $\pm$ 17 Jahre
Altersspanne insgesamt 18-82 Jahre	
Geschlechterverteilung	
weiblich	♀ 36 %
männlich	♂ 64 %
Gewicht	77 $\pm$ 17 kg
Körpergröße	175 $\pm$ 10 cm
BMI (Body Mass Index)	25 $\pm$ 5 kg/m ²
Körperoberfläche	1,9 $\pm$ 0,2 m ²
Indikation der cMRT-Untersuchung	
V.a. Myokarditis	54,7 %
V.a. nicht-ischämische Kardiomyopathie	45,3 %
Diagnose nach cMRT-Untersuchung	
Unauffälliger Befund (kein LGE)	(109/ 343) 32 %
Myokarditis	(125/ 343) 36 %
Nicht-ischämische Kardiomyopathie, davon...	(109/ 343) 32 %
...HCM	(31/ 109) 28 %
...DCM	(29/ 109) 27 %
...sonstige	(12/ 109) 11%
...nicht näher klassifiziert	(37/ 109) 34 %

Die metrischen Daten sind in Form von Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die nominalskalierten Daten in Form von %. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

Sonstige = arrhythmogene Kardiomyopathie (n=3/109), non-compaction Kardiomyopathie (n=3/109), Tako-Tsubo Kardiomyopathie (n=3/109), Amyloidose (n=2/109), peripartale Kardiomyopathie (n=1/109).

3.2 Ergebnisse des qualitativen und quantitativen Vergleichs zwischen Dark-Blood- und Bright-Blood-LGE-Technik

3.2.1 Morphologische Charakteristika der Late Gadolinium Enhancement Areale

123 von insgesamt 343 untersuchten Patienten wiesen mindestens ein Late Gadolinium Enhancement Areal mit nicht-ischämischer Fibrosierung auf, was einer Rate von 36% des Patientenkollektivs entsprach. In 87 der 123 Fälle und damit am häufigsten kamen Late Gadolinium Enhancement Befunde in linearer Konfiguration in der Mitte des Myokards vor (71%). In 70 von 123 Fällen (57%) waren LGE-Muster fleckig diffus über das Myokard verteilt und in 63 von 123 Fällen (51%) konnten subepikardiale Late Gadolinium Enhancement Areale in linearer Konfiguration nachgewiesen werden. Außerdem traten die Late Gadolinium Enhancement Areale häufiger an der inferioren als an der anterioren Insertionsstelle des rechten Ventrikels auf (s. Tabelle 5).

Tabelle 5 Verteilung der nicht-ischämischen LGE-Muster

LGE-Muster	Häufigkeit in absoluten Zahlen (und in %)
linear mittmyokardial	87 von 123 (71%)
linear subepikardial	63 von 123 (51%)
fleckig diffus	70 von 123 (57%)
an der anterioren Insertionsstelle des rechten Ventrikels	22 von 123 (18%)
an der inferioren Insertionsstelle des rechten Ventrikels	64 von 123 (52%)

Die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen mindestens ein Late Gadolinium Enhancement Areal nachgewiesen werden konnte.

Eine Auswertung der dokumentierten Late Gadolinium Enhancement Areale nach AHA-Segmenten ergab ein gehäuftes Auftreten an der inferolateralen Wand des linken Ventrikels sowie basal. Nach apikal hin nahm die Anzahl der Late Gadolinium Enhancement Areale tendenziell ab. Die am häufigsten von nicht-ischämischer Narbenbildung betroffenen Segmente waren die Segmente 5, 6 und 11 (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 Lokalisation und Häufigkeitsverteilung der Late Gadolinium Enhancement Areale nach AHA-Segmenten

Lokalisation der Late Gadolinium Enhancement Areale	Häufigkeit in absoluten Zahlen (und in %)
AHA-Segment 1	6 (1,9%)
AHA-Segment 2	27 (8,5%)
AHA-Segment 3	26 (8,2%)
AHA-Segment 4	32 (10,1%)
AHA-Segment 5	58 (18,4%)
AHA-Segment 6	33 (10,4%)
AHA-Segment 7	7 (2,2%)
AHA-Segment 8	13 (4,1%)
AHA-Segment 9	14 (4,4%)
AHA-Segment 10	18 (5,7%)
AHA-Segment 11	35 (11,1%)
AHA-Segment 12	22 (6,7%)
AHA-Segment 13	5 (1,6%)
AHA-Segment 14	7 (2,2%)
AHA-Segment 15	6 (1,9%)
AHA-Segment 16	7 (2,2%)
Σ	316 (100%)

Die drei Segmente mit den meisten Late Gadolinium Enhancement Befunden sind fett gedruckt.

In der folgenden Abbildung (Abb. 10) sind Beispiele von typischen nicht-ischämischen LGE-Mustern zu sehen, die jeweils in Bright-Blood- und in Dark-Blood-LGE-Technik aufgenommen wurden. Es kommen sowohl fleckig diffuse Fibrosierungen als auch linear verlaufende Narben vor, die sich in der Mitte des Myokards oder subepikardial befinden.

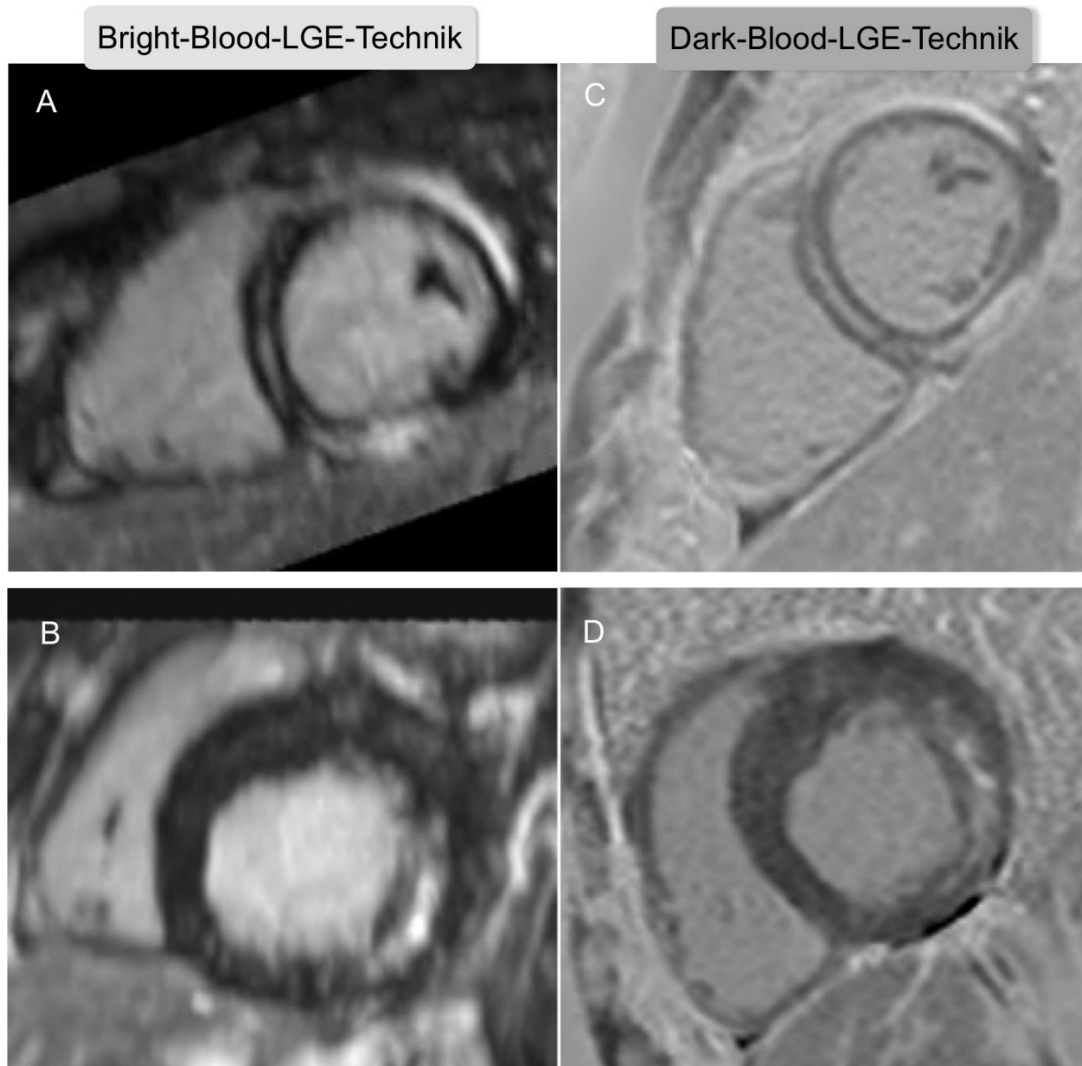


Abbildung 10 Gegenüberstellung von Bright-Blood- und Dark-Blood-LGE-Aufnahmen mit typischen, nicht-ischämischen LGE-Mustern
Die Myokardnarben sind deutlich als helle Signalverstärkungen sichtbar.

A: Patient mit linear verlaufenden, subepikardialen und mittmyokardialen LGE-Mustern (Myokarditis) in der Bright-Blood-LGE-Technik

B: Patient mit fleckig diffusem LGE-Muster (Hypertrophe Kardiomyopathie) in der Bright-Blood-LGE-Technik

C: Patient mit linear verlaufenden, subepikardialen und mittmyokardialen LGE-Mustern (Myokarditis) in der Dark-Blood-LGE-Technik

D: Patient mit fleckig diffusem LGE-Muster (Hypertrophe Kardiomyopathie) in der Dark-Blood-LGE-Technik

3.2.2 Ausdehnung der Late Gadolinium Enhancement Areale

Die im Dark-Blood-LGE-Verfahren gemessenen Werte für das myokardiale Narbengewebe (Volumen in %) beliefen sich im Durchschnitt auf einen Anteil von 5,35% ($\pm$ 4,32%) des myokardialen Gesamtvolumens. Die im Bright-Blood-LGE-Verfahren gemessenen Werte betrugen durchschnittlich 5,24% ($\pm$ 4,28%) des myokardialen Gesamtvolumens. Die Late Gadolinium Enhancement Areale wurden in der Dark-Blood-Technik also etwas größer dargestellt als in der Bright-Blood-LGE-Technik (durchschnittlicher Unterschied: 0,1%), jedoch unterschied sich die Ausdehnung des erfassten Narbengewebes nicht signifikant zwischen den beiden LGE-Techniken ($p = 0,84$).

3.2.3 Diagnostische Wertigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik

Die Dark-Blood-LGE-Technik wurde mit der in der klinischen Routine verwendeten Bright-Blood-LGE-Technik verglichen, indem für beide Verfahren jeweils untersucht wurde, ob ein Late Gadolinium Enhancement Befund erhoben werden konnte (LGE-positiv) oder nicht (LGE-negativ).

Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt: in 361 von 1029 Untersuchungen wurde in beiden LGE-Techniken übereinstimmend ein Late Gadolinium Enhancement Areal oder mehrere festgestellt (LGE-positiv); und in 661 von 1029 Untersuchungen wurde in beiden LGE-Techniken übereinstimmend kein Late Gadolinium Enhancement Areal festgestellt (LGE-negativ). Somit wurde in insgesamt 1022 von 1029 Untersuchungen eine übereinstimmende Bewertung über das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit eines Late Gadolinium Enhancement Areals abgegeben, was einem relativen Anteil übereinstimmender Bewertungen von 99% entspricht.

Lediglich in 7 der 1029 Untersuchungen wurden abweichende Bewertungen in den beiden LGE-Techniken gegeben. Dabei kam es zu 5 LGE-positiven Bewertungen in der Dark-Blood-LGE-Technik, die in der Bright-Blood-LGE-

Technik negativ ausfielen und zu 2 LGE-positiven Bewertungen in der Bright-Blood-LGE-Technik, die in der Dark-Blood-LGE-Technik negativ ausfielen.

Auch zwischen den Untersuchern konnte eine hohe Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse festgestellt werden. Cohen's κ lag in allen Tests auf Interrater-Reliabilität $\geq 0,97$.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Resultate der LGE-positiven und der LGE-negativen Dark-Blood- bzw. Bright-Blood-Untersuchungen zusammen.

Tabelle 7 Erfassung der Late Gadolinium Enhancement Befunde in der Dark-Blood- und der Bright-Blood- LGE-Technik

		Bright-Blood-LGE-Technik		
		LGE +	LGE -	Σ
Dark-Blood- LGE-Technik	LGE +	361	5	366
	LGE -	2	661	663
		Σ		1029
		363	666	

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Patientenfälle mit nachgewiesener myokardialer Narbe (LGE +) bzw. ohne Nachweis einer myokardialen Narbe (LGE -) in den beiden LGE-Techniken. LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Die Patienten, bei denen die Resultate in den beiden LGE-Techniken unterschiedlich ausfielen, wiesen allesamt kleinere Läsionen auf mit insgesamt geringerem Narbenvolumen als durchschnittlich. Im Median betrug das Narbenvolumen der nicht übereinstimmenden Patientenfälle 1,0% (Interquartilsabstand: 0,6-2,1%) in der Dark-Blood-LGE-Technik und 1,6% (Interquartilsabstand: 0,7-2,2%) in der Bright-Blood-LGE-Technik.

Unter Annahme, dass die herkömmlich verwendete Bright-Blood-LGE-Technik den Referenzstandard bzw. das wahre Testergebnis darstellt, wurden somit folgende Werte für die diagnostische Wertigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik berechnet:

Die Sensitivität und die Spezifität der Dark-Blood-LGE-Technik lagen bei 99% (95%-Konfidenzintervall jeweils: 98-100%). Die Genauigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik lag bei 99% (95%-KI: 99-100%), die positive Likelihood-Ratio bei 132 (95%-KI: 55-317) und die negative Likelihood-Ratio bei 0,01 (95%-KI: 0,00-0,02). Die Dark-Blood-LGE-Technik wies einen positiven prädiktiven Wert von 99% (95%-KI: 97-99%) auf, sowie einen negativen prädiktiven Wert von 100% (95%-KI: 99-100%) (s. Tabelle 8).

Tabelle 8 Diagnostische Wertigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik in der Erkennung nicht-ischämischer Myokardnarben

	Wert	95%-KI
Sensitivität	99 %	98-100 %
Spezifität	99 %	98-100 %
Genauigkeit	99 %	99-100 %
positive Likelihood-Ratio	132	55-317
negative Likelihood-Ratio	0,01	0,00-0,02
positiver prädiktiver Wert	99 %	97-99 %
negativer prädiktiver Wert	100%	99-100 %

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall.

Im McNemar-Test wurden keine signifikanten Unterschiede in der Erkennung nicht-ischämischer Myokardnarben zwischen der Dark-Blood- und der Bright-Blood-LGE-Technik nachgewiesen ($p = 0,45$).

3.3 Korrelation der Relaxationszeiten mit Late Gadolinium Enhancement Arealen

Die nativen T1-Zeiten der Patienten ohne Late Gadolinium Enhancement Areal lagen im Mittel bei 1021 ± 61 ms (s. Abb. 11), wohingegen sie bei Patienten mit positivem Late Gadolinium Enhancement Befund im Mittel bei 1066 ± 99 ms lagen ($p < 0,001$). Die Höhe des ECV war in der Gruppe der LGE-negativen Patienten im Mittel bei $29 \pm 4\%$ (s. Abb. 13), in der Gruppe der LGE-positiven Patienten war das ECV im Mittel bei $32 \pm 6\%$ ($p < 0,001$). Die Untersuchungen ergaben also einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit nachgewiesenem Late Gadolinium Enhancement Befund und den Patienten ohne Late Gadolinium Enhancement Befund sowohl in ihren nativen T1-Zeiten als auch in der Höhe des ECV hin zu höheren Werten in der Gruppe der LGE-positiven Patienten.

In Bezug auf die T1-Zeiten nach Kontrastmittel-Gabe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der Mittelwert der T1-Zeit nach Kontrastmittel-Gabe lag in der Gruppe der LGE-negativen Patienten bei 475 ± 57 ms, in der Gruppe der LGE-positiven Patienten bei 461 ± 60 ms ($p = 0,07$).

Die folgenden Abbildungen (Abb. 11-13) geben eine graphische Darstellung der erzielten Untersuchungsergebnisse.

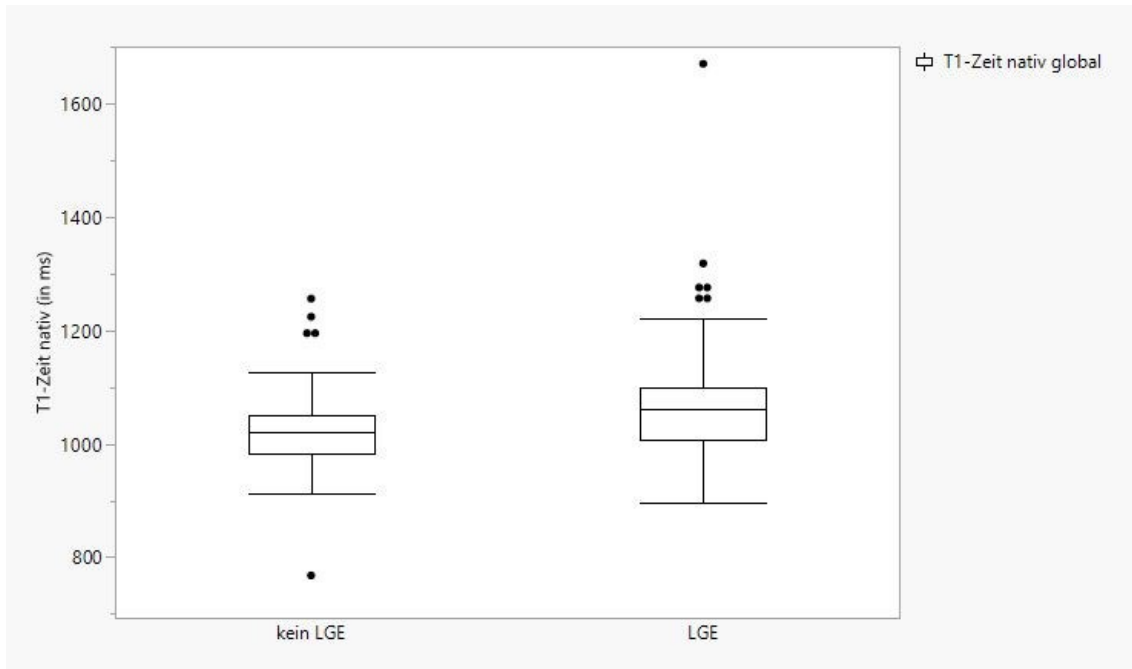


Abbildung 11 Native T1-Zeiten der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement

LGE: Late Gadolinium Enhancement

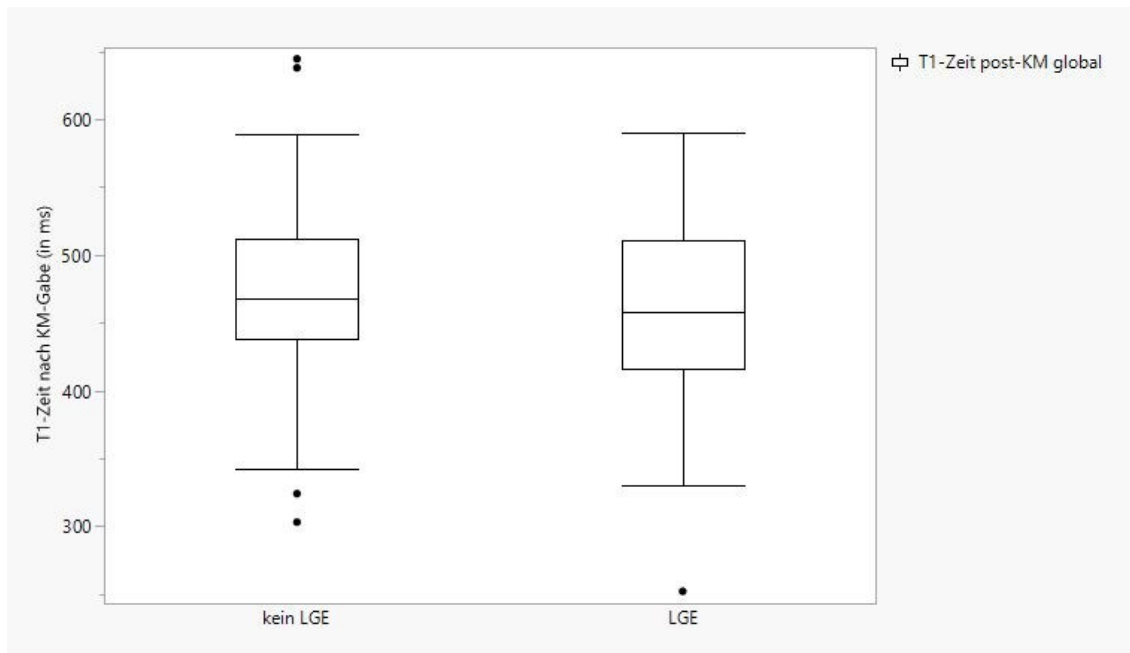


Abbildung 12 Post-KM T1-Zeiten der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement

KM: Kontrastmittel

LGE: Late Gadolinium Enhancement

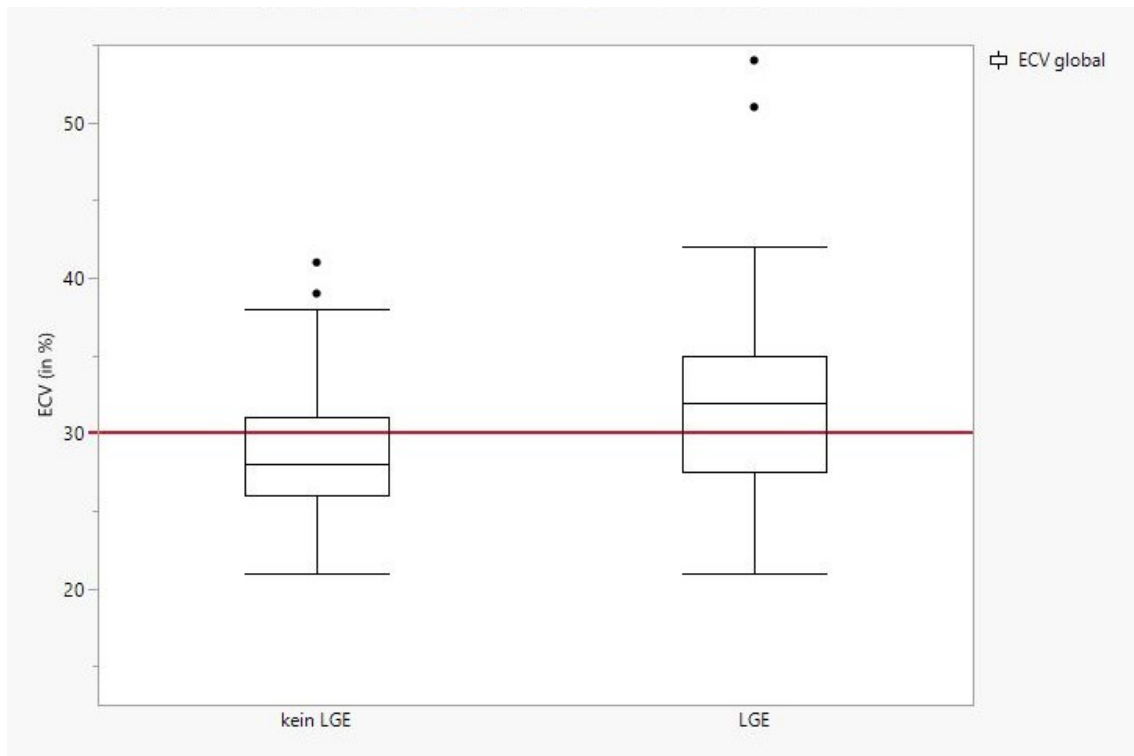


Abbildung 13 ECV der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement

Die rote Linie markiert den in der klinischen Routine angewandten cut-off-Wert von 30% zur Differenzierung zwischen gesunden und pathologischen ECV-Werten.

LGE: Late Gadolinium Enhancement

Der Vergleich der durchschnittlichen T2-Zeiten ergab einen signifikanten Unterschied mit Tendenz zu höheren Werten in der Gruppe der LGE-positiven Patienten. Im Mittel betrug die T2-Zeit der LGE-negativen Patienten 49 ± 3 ms, die T2-Zeit der LGE-positiven Patienten lag hingegen im Mittelwert bei 52 ± 3 ms ($p < 0,001$, s. Abb. 14).

Die T2*-Zeiten unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Der Mittelwert der T2*-Zeit lag in der Gruppe der LGE-negativen Patienten bei 38 ± 8 ms, in der Gruppe der LGE-positiven Patienten bei 39 ± 8 ms ($p = 0,58$).

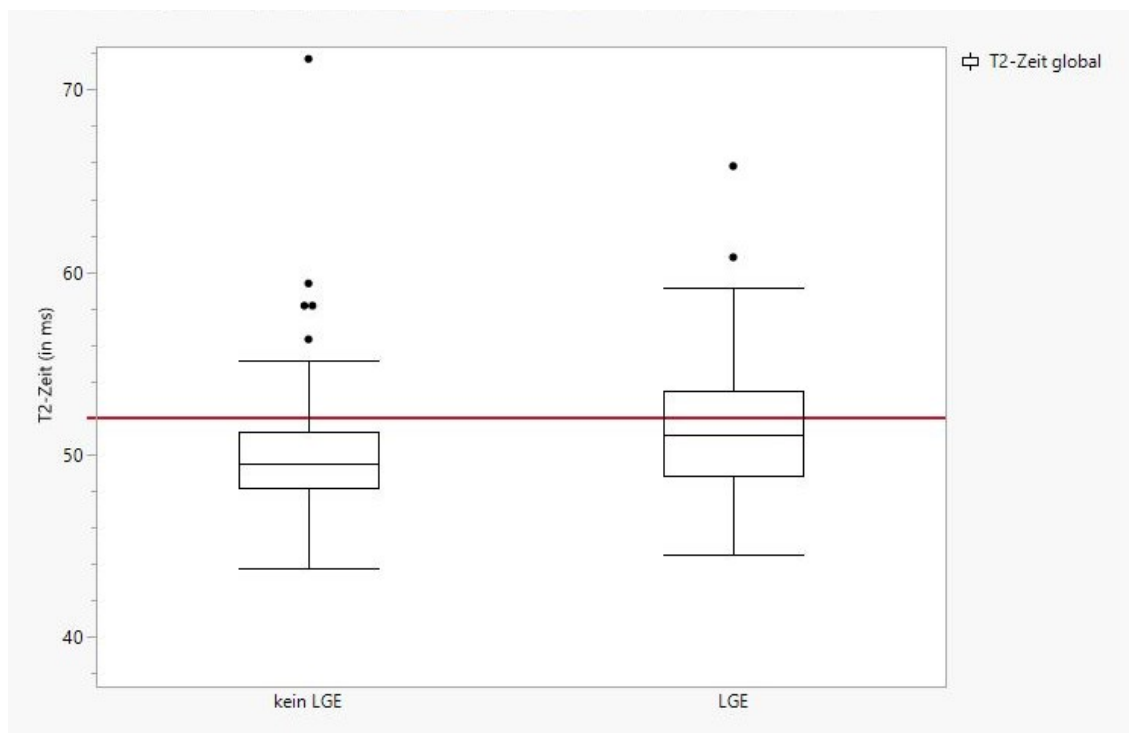


Abbildung 14 T2-Zeiten der Patienten mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement

Die rote Linie markiert den in der klinischen Routine angewandten cut-off-Wert von 52 ms zur Differenzierung zwischen gesunden und pathologischen ECV-Werten.

LGE: Late Gadolinium Enhancement

Die Untersuchung ergab eine moderate Korrelation zwischen den Werten für das Extrazellulärvolumen (ECV) und den T2-Zeiten der Patienten, was durch einen Pearson-Korrelationskoeffizienten von +0.65 bestätigt wurde ($p < 0,001$). Die folgende Abbildung gibt eine graphische Darstellung der Korrelation zwischen dem ECV und der T2-Zeit wieder.

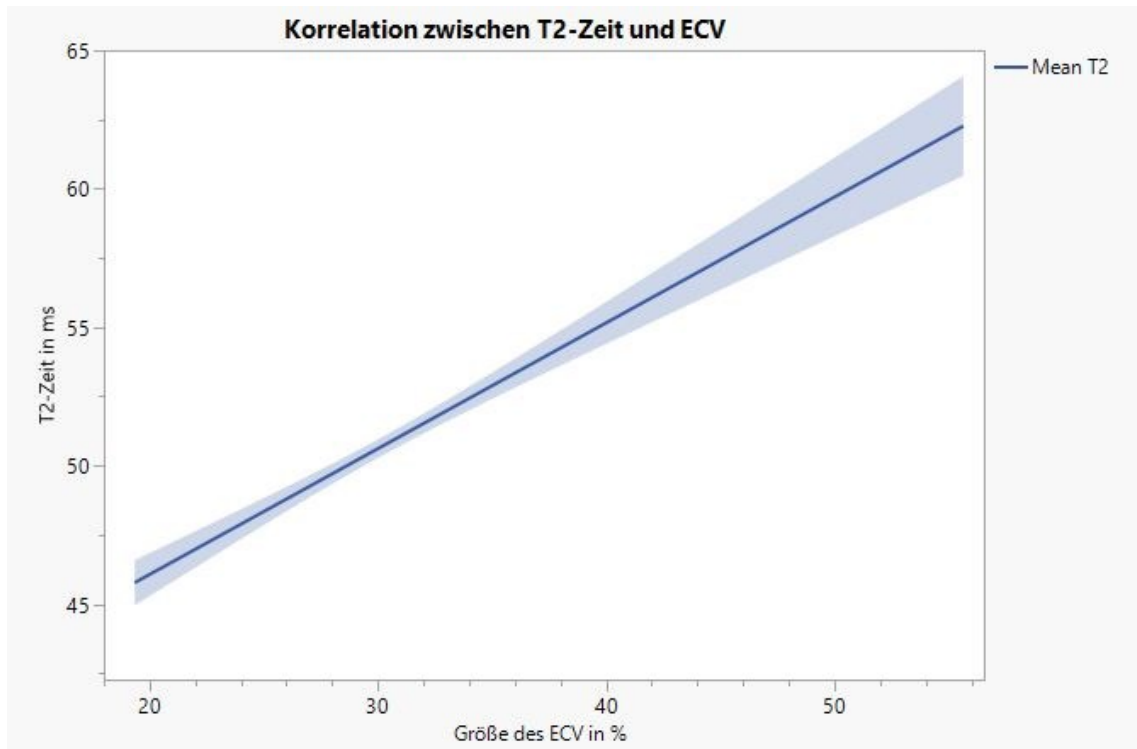


Abbildung 15 Korrelation zwischen T2-Zeit und Extrazellulärvolumen (ECV)

Die nachfolgende Tabelle fasst die Veränderungen der Relaxationszeiten sowie des ECV in Abhängigkeit des Vorhandenseins bzw. der Abwesenheit eines Late Gadolinium Enhancement Areal (LGE+ / LGE-) zusammen.

Tabelle 9 Korrelation der Relaxationszeiten in Abhängigkeit des Late Gadolinium Enhancement Befundes

LGE +		LGE -
T1 prä-KM	>	T1 prä-KM
T1 post-KM	~	T1 post-KM
ECV	>	ECV
T2	>	T2
T2*	~	T2*

Signifikant höhere Werte einer Gruppe werden mit dem „>“-Symbol ausgedrückt. Das „~“-Symbol bedeutet, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte.

KM: Kontrastmittel

In der Gruppe der LGE-positiven Patienten wurden signifikant höhere Werte in der T1-Relaxationszeit vor Kontrastmittel-Gabe, in der Höhe des ECV sowie in der T2-Relaxationszeit nachgewiesen. Die T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittel-Gabe und die T2*-Zeit unterschieden sich zwischen den beiden Patientengruppen hingegen nicht signifikant.

4 Diskussion

Diese Studie untersuchte systematisch und prospektiv die Dark-Blood-LGE-Technik in nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Als Referenzstandard für die Visualisierung der nicht-ischämischen Myokardnarben diente die im klinischen Alltag etablierte Bright-Blood-LGE-Technik.

Die beiden LGE-Techniken wurden sowohl qualitativ als auch quantitativ miteinander verglichen. Hierfür wurden zum einen die bildmorphologischen Charakteristika der Late Gadolinium Enhancement Areale ausgewertet sowie die Detektionsraten der beiden LGE-Techniken bestimmt. Außerdem wurde Software-unterstützt die Größenausdehnung der dargestellten Late Gadolinium Enhancement Befunde in beiden LGE-Techniken vermessen und die erhaltenen Werte miteinander verglichen.

Die Ergebnisse der Auswertung konnten zeigen, dass die Dark-Blood-LGE-Technik eine zuverlässige Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien ermöglicht. Sie weist dabei eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen in der Bright-Blood-LGE-Technik auf. Sowohl qualitativ als auch quantitativ wurden die Late Gadolinium Enhancement Areale in beiden LGE-Techniken ohne signifikante Unterschiede in der Detektionsrate und in der Größenausdehnung der LGE-Areale dargestellt. Demzufolge kann eine Nicht-Unterlegenheit der Dark-Blood-LGE-Technik gegenüber der Bright-Blood-LGE-Technik in der Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien angenommen werden.

Darüber hinaus konnten Korrelationen zwischen weiteren quantitativen cMRT-Parametern und dem Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement Areals festgestellt werden. Ein positiver Late Gadolinium Enhancement Befund ging mit einer verlängerten nativen T1-Relaxationszeit, einem höheren Anteil des Extrazellulärvolumens, sowie einer verlängerten T2-Relaxationszeit einher. Entgegen der Erwartung ging ein positiver Late Gadolinium Enhancement Befund jedoch nicht mit einer verkürzten T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittel-Gabe einher.

4.1 Vergleich mit bisheriger Studienlage

Im Rahmen dieser prospektiv angelegten Studie wurden die wichtigsten cMRT-Techniken untersucht, die in der klinischen Routine für die Diagnostik nicht-ischämischer Kardiomyopathien zum Einsatz kommen. Dazu gehört allen voran die Late Gadolinium Enhancement Technik, mit Hilfe derer fibrotisch umgebaute Myokardareale visualisiert werden können. (31,42,48)

Es wurden bereits verschiedene LGE-Techniken entwickelt mit dem Ziel, eine Optimierung der Kontrastschärfe zu bewirken; darunter die Dark-Blood- und die in der klinischen Routine regelmäßig eingesetzte Bright-Blood-LGE-Technik (31,41). Während sich bereits zahlreiche Studien mit dem Vergleich dieser beiden Techniken in Bezug auf ischämische Myokardnarben beschäftigt haben, schien die Datenlage in Bezug auf nicht-ischämische Kardiomyopathien dünn. So gab es nach aktuellem Kenntnisstand bislang keine Studie mit einem rein auf nicht-ischämische Narben fokussierten Patientenkollektiv zu diesem Thema. Und da sich in vorangegangenen Studien, die sich mit der Visualisierung ischämischer Myokardnarben beschäftigt haben, eine Präferenz zugunsten der Dark-Blood-LGE-Technik herausgebildet hatte (41–44,81), schien es von klinischem Interesse, die Dark-Blood-LGE-Technik nun auch explizit hinsichtlich nicht-ischämischer Kardiomyopathien mit der Bright-Blood-LGE-Technik zu vergleichen.

Neben den bildmorphologischen Aspekten der Late Gadolinium Enhancement Technik werden auch die quantitativen Informationen aus den T1- und den T2-Relaxationszeiten regelmäßig zur Diagnosefindung bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien herangezogen. Dabei werden cut-off-Werte angewandt, um zwischen physiologischen und pathologischen Befunden zu unterscheiden (17,30,80). Die Werte dieser Relaxationszeiten wurden folglich in Bezug zu den Ergebnissen der Late Gadolinium Enhancement Diagnostik gesetzt.

4.1.1 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Dark-Blood-LGE Studien

In bisherigen Studien zur Dark-Blood-LGE-Technik hat sich gezeigt, dass diese insbesondere zur Darstellung subendothelial gelegener, ischämischer Myokardnarben geeignet ist, da sie die Sichtbarkeit des LGE-Signals durch einen stärkeren Kontrast zum Blutpool verbessert. (42–44,81,82)

Ein Vergleich zwischen Dark-Blood-LGE-Technik und Bright-Blood-LGE-Technik in Bezug auf die Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien stand bis dato jedoch aus. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, diese Lücke in der Forschung zu schließen.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Dark-Blood-LGE-Technik im direkten Vergleich mit der herkömmlich verwendeten Bright-Blood-LGE-Technik nicht unterlegen ist. Mit einer Sensitivität von 99% sowie einer Genauigkeit von 99% stellt die Dark-Blood-LGE-Technik eine verlässliche Methode zur Visualisierung nicht-ischämischer Late Gadolinium Enhancement Areale dar. Des Weiteren unterstreicht eine Spezifität von 99% die diagnostische Wertigkeit der Dark-Blood-LGE-Technik in Bezug auf das korrekte Erkennen von gesunden Patienten ohne Late Gadolinium Enhancement Befund.

Auch der quantitative Vergleich der beiden LGE-Techniken hat ergeben, dass es keinen signifikanten messbaren Unterschied in der Darstellung der nicht-ischämischen Late Gadolinium Enhancement Areale gibt. Die Ausdehnung des Narbengewebes wurde mit einem durchschnittlichen Unterschied von 0,1% zwischen den beiden LGE-Techniken nahezu gleich groß abgebildet.

Demzufolge kann festgestellt werden, dass sich die beiden LGE-Techniken in ihrer diagnostischen Performance nicht relevant unterscheiden. Die Dark-Blood-LGE-Technik ist der Bright-Blood-LGE-Technik in der Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien nicht unterlegen.

4.1.2 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien zu T1- und T2-Relaxationszeiten

Zahlreiche Studien konnten bereits zeigen, dass die Informationen aus den T1- bzw. T2-Relaxationszeiten hilfreich bei der Entscheidung sind, ob und wenn ja welche pathologischen Veränderungen vorliegen. Darüber hinaus kann auch das von den T1-Relaxationszeiten abgeleitete Extrazellulärvolumen (ECV) wichtige zusätzliche Anhaltspunkte über etwaige Pathologien liefern. (17,19,83)

Dieser diagnostische Mehrwert basiert darauf, dass T1- und T2-gewichtete Sequenzen eine Gewebecharakterisierung des untersuchten Myokards ermöglichen. So zeigen myokardiale Erkrankungen jeweils charakteristische Veränderungen in den entsprechenden T1- bzw. T2-Relaxationszeiten. Beispielsweise kommt es bei Myokarditis neben einer Verlängerung der nativen T1-Relaxationszeiten auch zu einer Verlängerung der T2-Relaxationszeiten aufgrund eines begleitenden myokardialen Ödems. (25,26,84)

Zusätzlich können die aus den T1- bzw. T2-Mappings gewonnenen Informationen auch prognostische Einschätzungen über den Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung zulassen (22,83).

Ein weiterer Vorteil der Gewebecharakterisierung mittels T1- und T2-gewichteter Sequenzen liegt in der Quantifizierung globaler myokardialer Veränderungen (84). Die Erkennung pathologisch veränderten Gewebes hängt dadurch nicht allein vom Vorhandensein eines einzelnen, sich deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzenden Late Gadolinium Enhancement Arels ab. In gewisser Weise schließen die T1- und T2-Mappings damit eine Lücke, bei der diffuse myokardiale Veränderungen in der Late Gadolinium Enhancement Technik ansonsten übersehen werden könnten.

Die Auswertung der Ergebnisse in dieser Studie konnte zeigen, dass die native T1-Relaxationszeit, die T2-Relaxationszeit sowie der Anteil des ECV in Prozent positiv mit dem Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement Arels korrelieren. Bei LGE-positiven Patienten waren diese Werte signifikant höher als

bei LGE-negativen Patienten. Dies war insofern wenig verwunderlich, da beide Untersuchungstechniken ähnliche bzw. sich teils gegenseitig bedingende pathologische Veränderungen des Myokards erfassen.

Die T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittel-Applikation war in der Gruppe der LGE-positiven Patienten entgegen der Erwartung jedoch nicht verkürzt. Dies wäre aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften des aufgenommenen Kontrastmittels eigentlich zu erwarten gewesen. (15) Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass der Effekt des Kontrastmittels im Narbengewebe von nur um 5% der Myokardmasse gegenüber der Masse des übrigen gesunden myokardialen Gewebes nicht groß genug war, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu erhalten.

Was ebenso entgegen vorheriger Annahme auffiel: innerhalb des Interquartilsbereichs der LGE-negativen Patienten fanden sich auch T2-Werte, welche oberhalb des in der klinischen Routinediagnostik verwendeten cut-off-Wertes von 52 ms und damit außerhalb des Referenzbereichs lagen. Ebenso wurden bei LGE-negativen Patienten ECV-Werte gemessen, die teils deutlich oberhalb des cut-off-Wertes von 30% lagen.

Diese Fälle verdeutlichen, dass auch in der klinischen Routinediagnostik nicht alle Untersuchungen immer klar und eindeutig ausfallen. Es ist die Herausforderung in der Diagnostik, einen diffusen Myokardschaden ohne eindeutigen Nachweis eines Late Gadolinium Enhancement Areals zu erkennen bzw. ihn von einem lediglich außerhalb der Referenz liegenden Wert ohne pathologisches Korrelat zu unterscheiden. Es gilt, die Gesamtschau aller vorhandenen Informationen über den Patienten für die Diagnosestellung zu berücksichtigen.

Auch in der Literatur herrscht noch eine gewisse Uneinigkeit darüber, ab welchen Grenzwerten genau zwischen physiologischen und pathologischen Werten im T1- und T2-Mapping unterschieden werden kann und wie die erhaltenen Werte im Einzelfall interpretiert werden sollten (22,84). Es kann daher nur ratsam sein, die bildmorphologischen Informationen aus der Late Gadolinium Enhancement

Technik stets bei der Interpretation der quantitativen Mapping-Parameter zu nutzen.

Weiterhin wurde untersucht, wie die Werte der T2-Relaxationszeit mit denen für das Extrazellulärvolumen (ECV) korrelieren. Es konnte eine positive Korrelation festgestellt werden, wodurch ein hoher Wert für die T2-Relaxationszeit auch einen höheren Wert für das Extrazellulärvolumen bedeutete. Dies lässt sich insofern logisch erklären, da das Vorhandensein eines myokardialen Ödems auch eine Erhöhung des Extrazellulärvolumens bewirkt. Umgekehrt bedeutet ein erhöhtes Extrazellulärvolumen aber nicht, dass auch die T2-Relaxationszeit erhöht ist. Die T2-Relaxationszeit wird in erster Linie durch den Wassergehalt des Gewebes beeinflusst (84,85).

4.2 Klinische Anwendung und Relevanz

Eine zuverlässige Detektion von Late Gadolinium Enhancement Arealen ist für die kardiale MRT-Untersuchung von entscheidender Bedeutung, da sie nicht nur einen hohen diagnostischen Wert hat, sondern mit ihr auch ein hoher prognostischer Wert verbunden ist. Ein positiver Late Gadolinium Enhancement Befund geht mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod einher, sowie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko allgemein (86–89). Außerdem hat auch die Lokalisation des Late Gadolinium Enhancement Areals prognostische Relevanz, da insb. mittmyokardiale und (antero-) septal gelegene Läsionen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen (90,91).

An dieser Stelle sei auf die bereits angesprochenen Vorzüge der Dark-Blood-LGE-Technik in der Visualisierung ischämischer Myokardnarben hingewiesen (82). Der Kontrast zu subendothelial gelegenen Late Gadolinium Enhancement Arealen ist bei der Dark-Blood-LGE-Technik stärker als bei der Bright-Blood-LGE-Technik (41,43,81). Dies kann gerade bei der Detektion von kleineren oder diffus verteilten Fibrosierungen hilfreich sein und in ansonsten möglicherweise unklaren Fällen entscheidende zusätzliche Informationen liefern.

Von daher drängt sich die Frage auf, ob die Dark-Blood-LGE-Technik perspektivisch nicht eine mindestens gleichwertige Methode für die LGE-Bildakquisition in der kardialen MRT-Diagnostik wäre. Schließlich sind die Vorzüge der Dark-Blood-LGE-Technik hinsichtlich ischämischer Myokardnarben bekannt (40,41,44) und eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf das Erkennen nicht-ischämischer Myokardnarben konnte im Rahmen dieser Studie nachgewiesen werden.

Da gerade in Fällen mit einer nur geringgradigen Affektion des Myokards eine Entscheidung anhand bildmorphologischer Aspekte nicht immer leichtfällt, haben die quantitativen Parameter wie die T1-Relaxationszeit, die T2-Relaxationszeit und das Extrazellulärvolumen eine wichtige Funktion. Sie können entscheidende Hinweise geben, ob ein nicht eindeutig abzugrenzender, diffuser Myokardbefall

vorliegt oder nicht. Hierfür braucht es möglichst zuverlässige cut-off-Werte, die mit einer möglichst hohen Trennschärfe zwischen pathologisch und physiologisch unterscheiden können. Die Untersuchungen in dieser Arbeit zeigen jedoch auf, dass diese Trennschärfe nicht immer gegeben ist. In Anbetracht der Ergebnisse scheint daher eine vorsichtige Haltung gegenüber einer alleinigen Entscheidungsfindung mittels festgelegter cut-off-Werte geboten. Standardisierte cut-off-Werte sind nützliche und in der klinischen Routine gern hinzugezogene Anhaltspunkte, die ohne Zweifel ihre Berechtigung zur Einordnung der Untersuchungsergebnisse haben. Jedoch haben die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse gezeigt, dass ein klarer Trennstrich zwischen physiologisch und pathologisch nur schwer gezogen werden kann und – zumindest in Grenzfällen – vornehmlich der Orientierung dienen sollte. Eine abschließende Diagnose sollte daher nur unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Informationen getroffen werden.

4.3 Ausblick in die Zukunft: Mögliche Auswirkungen auf die bildgebende Diagnostik nicht-ischämischer Kardiomyopathien mittels LGE-Technik

Die im Rahmen dieser Studie verwendete PSIR-Sequenz ist grundsätzlich auf allen cMRT-Geräten verfügbar, unabhängig von Hersteller oder Geräte-Typ. Auch die Akquirierung der Bilddaten mittels Dark-Blood-LGE-Technik lässt sich technisch leicht ermöglichen, indem man lediglich den Aufnahmezeitpunkt an die Inversionszeit (TI) zur Nullung des intraventrikulären Blutvolumens anpasst (31,35,36). Dabei könnte eine Optimierung der PSIR-Sequenzpulse für die kurzen Inversionszeiten (TI) die Bildqualität der Dark-Blood-LGE-Aufnahmen zusätzlich erhöhen (39).

Davon abgesehen gibt es zurzeit keine weiteren Veränderungen, die im Vergleich zur Aufnahme der Bilddaten mittels Bright-Blood-LGE-Technik vorgenommen werden müssten. Es kann das gleiche Kontrastmittel in derselben Menge verwendet werden und es müssen auch keine weiteren Software-Programme installiert werden, weshalb eine Etablierung der Dark-Blood-LGE-Technik in die klinische Routinediagnostik ohne zusätzliche Kosten einher gehen und technisch unkompliziert möglich wäre.

Es ist daher denkbar, dass die Dark-Blood-LGE-Technik – aufgrund ihrer Überlegenheit in der Erkennung ischämischer Myokardnarben und ihrer Nicht-Unterlegenheit in der Erkennung nicht-ischämischer Kardiomyopathien – eine gleichwertige Alternative zur bislang herkömmlich verwendeten Bright-Blood-LGE-Technik in der kardialen MRT-Diagnostik werden könnte. Unter Umständen ließe sich sogar auf die Aufnahme von Bilddaten mittels Bright-Blood-LGE-Technik im Untersuchungsprotokoll verzichten, was zu einer Verkürzung der Untersuchungsdauer insgesamt führen würde, ohne dass entscheidende diagnostische Information verloren ginge. Dies stünde allgemein im Sinne des Patientenwohles, da beispielsweise Patienten, denen der längere Aufenthalt in einem engen Raum Schwierigkeiten bereitet, von einem kürzeren Untersuchungsprotokoll profitieren würden. Des Weiteren ließen sich durch eine

verringerte Untersuchungsdauer möglicherweise auch mehr Untersuchungen pro Tag durchführen, was etwaige Wartelisten verkürzen und im Sinne eines ökonomischen Patientenmanagements von Vorteil sein könnte.

Ein weiterer Aspekt, der aller Voraussicht nach in Zukunft einen großen Einfluss auf die Generierung von Bilddaten in der kardialen MRT-Bildgebung haben wird, sind sogenannte Deep Learning basierte Rekonstruktionen. Mit Hilfe dieser Form der künstlichen Intelligenz kann die Aufnahmezeit beschleunigt und das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis verbessert werden (92,93). Dadurch können Bewegungsartefakte minimiert, die Bildqualität erhöht und die Untersuchungszeit verringert werden. (92–94)

Es scheint vielversprechend, dass diese neuen Möglichkeiten in der Akquisition von Bilddaten zu einer weiteren Verbesserung in der diagnostischen Qualität und in der Patientenversorgung führen werden. Es erscheint daher sinnvoll, die Anwendung von Deep Learning basierten Rekonstruktionen auf die Late Gadolinium Enhancement Technik in zukünftigen Studien zu untersuchen.

4.4 Limitationen

Einschränkend für die Bewertung der Studienergebnisse muss aus methodisch-technischem Blickwinkel genannt werden, dass die Bright-Blood-LGE-Kurzachsenschnitte aus 3D Datensätzen rekonstruiert wurden und nicht wie die Dark-Blood-LGE-Kurzachsenschnitte in identischen 2D Schichten aufgenommen wurden. Dies führte neben den unterschiedlichen TI-Zeiten der beiden LGE-Techniken, welche für den Bright- vs. Dark-Blood Kontrast benötigt werden, zu teilweise veränderten Parametern, die durch eine Anpassung der Bright-Blood-LGE-Kurzachsenschnitte an die Schichtdicke der Dark-Blood-LGE-Aufnahmen angeglichen wurden (s. Kapitel 2.3.1).

Als weitere Limitation in Bezug auf Generalisierung der Daten muss genannt werden, die Daten ausschließlich auf einem MRT-Gerät mit einer Feldstärke von 1,5T erhoben wurden. Dies ermöglichte zwar auf der einen Seite eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden LGE-Techniken, da sie unter gleichen Gerätebedingungen liefen; auf der anderen Seite wäre die Repräsentativität der Ergebnisse höher gewesen, wenn der Vergleich zwischen Bright-Blood- und Dark-Blood-LGE-Technik auf zusätzlichen Geräten mit unterschiedlichen Feldstärken (1,5 T und 3 T) durchgeführt worden wäre. Außerdem wurden sämtliche Daten an einem einzigen Zentrum – dem Universitätsklinikum Tübingen – erhoben. Das Ziel zukünftiger Studien sollte daher sein, den Vergleich der beiden LGE-Techniken im Rahmen multizentrisch angelegter Studien mit noch größeren Studienpopulationen weiter zu untersuchen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass keine histopathologische Validierung der Studienergebnisse durchgeführt wurde. Auf Grund der hohen Genauigkeit des Verfahrens (56) hätte eine histopathologische Validierung einen praktisch beweisenden Charakter gehabt. Jedoch erschien eine Probenentnahme mittels Biopsie bei jedem einzelnen Patienten wegen der hohen Invasivität des Verfahrens und wegen des stets vorhandenen Risikos eines „sampling error“ (60) aus ethischen wie praktischen Gründen nicht vertretbar. Zwar könnte man in einem alternativen Studiendesign versuchen, eine

histopathologische Validierung der beiden LGE-Techniken an einem Tiermodell zu erzielen, wie es bereits in einer im Jahr 2022 publizierten Studie analog für ischämische Narben gemacht wurde (43). Gleichwohl erscheint die künstliche Erzeugung nicht-ischämischer Kardiomyopathien im Tiermodell nur schwer umsetzbar, auch wenn ein direkter Vergleich zwischen den LGE-Techniken und der Histologie für diese Krankheitsbilder wünschenswert wäre.

Ein weiterer Punkt, der bei der Bewertung der Studienergebnisse beachtet werden sollte, betrifft den in dieser Arbeit verwendeten Schwellenwert zur Differenzierung zwischen gesundem und fibrotisch umgebautem Myokard. Es wurde ein Schwellenwert von 5 Standardabweichungen (SD) oberhalb des durchschnittlichen Referenzmyokards festgelegt. Ab Erreichen dieses Wertes wurde ein entsprechendes Signal als Narbengewebe erkannt. Die Festlegung auf diesen Schwellenwert stützte sich auf Ergebnisse eines ebenfalls im Jahr 2022 publizierten Papers, in dem ein optimaler Schwellenwert für eine Quantifizierung des Narbengewebes von 5 SD oberhalb des Referenzmyokards ermittelt wurde (95). Allerdings bezogen sich die dort erzielten Ergebnisse ausschließlich auf ischämische Fibrosierungen, während ein optimaler Schwellenwert für eine Quantifizierung von nicht-ischämischen Fibrosierungen bislang nicht bekannt ist (96). Eine direkte Übertragung des für ischämische Fibrosierungen optimalen Schwellenwertes auf die Fragestellung dieser Arbeit ist daher mit Vorsicht zu genießen.

5 Schlussfolgerung

Die Dark-Blood-LGE-Technik hat sich gegenüber der Bright-Blood-LGE-Technik als nicht unterlegen in der Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien herausgestellt. Dies kann Auswirkungen auf zukünftige cMRT-Protokolle haben, welche zur Untersuchung von Patienten mit vermuteter oder bereits nachgewiesener Kardiomyopathie eingesetzt werden. Es ist denkbar, dass die Dark-Blood-LGE-Technik eine gleichwertige Rolle in der Akquisition von Bilddaten in der kardialen MRT-Diagnostik einnehmen wird. Möglicherweise könnte sie die Bright-Blood-LGE-Technik als bisher routinemäßig eingesetzte Standardmethode sogar ersetzen. Hinsichtlich der in verschiedenen Arbeiten nachgewiesenen Vorzüge der Dark-Blood-LGE-Technik in der Darstellung ischämischen Narbengewebes, sowie der im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesenen Nicht-Unterlegenheit in der Abgrenzung nicht-ischämischen Narbengewebes gäbe es jedenfalls Argumente, die für eine solche Entwicklung sprächen.

Darüber hinaus zeigte sich, dass die in den T1-, T2- und ECV-Mappings ermittelten Werte häufig, aber nicht immer mit den bildmorphologischen Befunden in der Late Gadolinium Enhancement Technik korrelierten. Teilweise lagen sie bei Patienten ohne Late Gadolinium Enhancement Befund sogar außerhalb der in der klinischen Routinediagnostik verwendeten Grenzwerte. Dies spricht dafür, eine Diagnose nicht allein anhand einzelner Messparameter zu stellen. Ein klarer Trennstrich zwischen physiologisch und pathologisch kann manchmal nur schwer gezogen werden und sollte vornehmlich der Orientierung dienen. Die abschließende Diagnose sollte nur unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Informationen getroffen werden.

6 Zusammenfassung

Die Late Gadolinium Enhancement Technik (LGE-Technik) ist ein etabliertes Bildgebungsverfahren in der kardialen MRT-Diagnostik, welches die Darstellung von fibrotisch umgebauten Myokardarealen ermöglicht. Je nach Verteilungsmuster der Late Gadolinium Enhancement Areale kann zwischen Ischämie-bedingten und nicht-ischämischen Myokardnarben unterschieden werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Dark-Blood-LGE-Technik in Bezug auf die Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien untersucht. Es erfolgte ein Vergleich mit der bislang konventionell verwendeten Bright-Blood-LGE-Technik.

Die Dark-Blood-LGE-Technik erwies sich gegenüber der Bright-Blood-LGE-Technik als nicht unterlegen in der Visualisierung nicht-ischämischer Kardiomyopathien. Die nicht-ischämischen Late Gadolinium Enhancement Areale wurden in der Dark-Blood-LGE-Technik mit einer Sensitivität von 99% und einer Genauigkeit von 99% zuverlässig dargestellt. Mit einer Spezifität von 99% wurden Patienten ohne myokardiale Fibrosierung ebenso zuverlässig erkannt.

Auch im quantitativen Vergleich der beiden LGE-Techniken zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Abbildung der nicht-ischämischen Late Gadolinium Enhancement Areale. Die Ausdehnung des Narbengewebes wurde mit einem durchschnittlichen Unterschied von 0,1% zwischen den beiden LGE-Techniken nahezu gleich groß abgebildet.

Die Ergebnisse in dieser Studie könnten den Stellenwert der Dark-Blood-LGE-Technik in der klinischen Routinediagnostik erhöhen. In vorhergehenden Studien wurde bereits eine Überlegenheit der Dark-Blood-LGE-Technik gegenüber der Bright-Blood-LGE-Technik in der Visualisierung ischämischer Narben gezeigt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Nicht-Unterlegenheit in der Darstellung nicht-ischämischer Kardiomyopathien gezeigt werden.

Neben den bildmorphologischen Merkmalen der LGE-Technik wurden im Rahmen dieser Studie auch quantitative cMRT-Parameter wie die T1-

Relaxationszeit, die T2-Relaxationszeit sowie das Extrazellulärvolumen (ECV) auf Korrelationen hin untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation zwischen der Länge der nativen T1-Relaxationszeit und einem positiven Late Gadolinium Enhancement Befund. Ebenso war das Extrazellulärvolumen bei Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement Areal erhöht. Die Länge der T2-Relaxationszeit korrelierte genauso positiv mit dem Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement Areal.

Es fiel jedoch auf, dass in den T1-, T2- bzw. ECV-Mappings teilweise Werte erzielt wurden, welche auch bei Patienten ohne positiven Late Gadolinium Enhancement Befund über der herkömmlich verwendeten Grenze für physiologische Werte lagen. Diese Ergebnisse reihen sich in eine bestehende Diskussion ein, ab welchen Grenzwerten zwischen pathologisch verändertem und noch gesundem Myokard unterschieden werden kann.

Ob ein außerhalb der Referenz liegender Messwert als mögliche Pathologie gewertet wird oder nicht, sollte jedoch in der Gesamtschau aller zur Verfügung stehenden Informationen abgewogen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Schick F. Grundlagen der Magnet-Resonanztomographie (MRT). Vol. 45, Radiologe. 2005. p. 69–88.
2. Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH, editors. Praxiskurs MRT. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 2–3.
3. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. Wie funktioniert MRI. Springer; 2009. p. 1–16.
4. Reith W. Magnetic Resonance Imaging. In: Diagnostic and Interventional Radiology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 31–8.
5. Minhas AS, Oliver R. Magnetic Resonance Imaging Basics. In 2022. p. 47–82.
6. Wymer DT, Patel KP, Burke WF, Bhatia VK. Phase-contrast MRI: Physics, techniques, and clinical applications. Radiographics. 2020 Jan 1;40(1):122–40.
7. Bruno F, Arrigoni F, Mariani S, Splendiani A, Di Cesare E, Masciocchi C, et al. Advanced magnetic resonance imaging (MRI) of soft tissue tumors: techniques and applications. Vol. 124, Radiologia Medica. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019. p. 243–52.
8. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2020 Feb 24;22(1).
9. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance. Circ Cardiovasc Imaging. 2017 Jun 1;10(6).
10. Gavara J, Marcos-Garcés V, López-Lereu MP, Monmeneu J V., Ríos-Navarro C, de Dios E, et al. Magnetic Resonance Assessment of Left

Ventricular Ejection Fraction at Any Time Post-Infarction for Prediction of Subsequent Events in a Large Multicenter STEMI Registry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2022 Aug 1;56(2):476–87.

11. Isaac M, Kumar SA, Petroski GF, Shinn A, Mehra A, Gomez CR. Assessing left atrial size and pump function in ischemic stroke patients: Is cardiac MRI superior to transthoracic echocardiography? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2024 Jun 1;33(6).
12. Lebeau R, Serri K, Morice MC, Hovasse T, Untersee T, Piéchaud JF, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction using the wall motion score index in cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Feb;105(2):91–8.
13. Zhou W, Sin J, Yan AT, Wang H, Lu J, Li Y, et al. Qualitative and Quantitative Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance in Clinical Practice: A Comprehensive Review. Vol. 13, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
14. Robinson AA, Salerno M, Kramer CM. Contemporary Issues in Quantitative Myocardial Perfusion CMR Imaging. Vol. 12, *Current Cardiovascular Imaging Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
15. Gaeta M, Galletta K, Cavallaro M, Mormina E, Cannizzaro MT, Lanzafame LRM, et al. T1 relaxation: Chemo-physical fundamentals of magnetic resonance imaging and clinical applications. Vol. 15, *Insights into Imaging*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
16. Robinson AA, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations. Vol. 12, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2019. p. 2332–44.
17. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. 2015 Sep 28;187(9):760–70.

18. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, et al. CMR in Patients With Severe Myocarditis Diagnostic Value of Quantitative Tissue Markers Including Extracellular Volume Imaging. *JACC*. 2014;7(7):667–75.
19. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T 1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR Comparison to T 2-Weighted and Late Gadolinium Enhanced Imaging. *JACC*. 2013;6(10):1048–58.
20. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement [Internet]. 2013. Available from: <http://jcmr-online.com/content/15/1/92>
21. Brendel JM, Klingel K, Gräni C, Blankstein R, Kübler J, Hagen F, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Discriminate Endomyocardial Biopsy-Proven Chronic Myocarditis From Healed Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024 Oct 1;
22. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. Vol. 18, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. BioMed Central Ltd.; 2016.
23. Krumm P, Martirosian P, Brendel A, Kübler JM, Brendel JM, Gassenmaier S, et al. T1 Mapping MOLLI 5(3)3 Acquisition Scheme Yields High Accuracy in 1.5 T Cardiac Magnetic Resonance. *Diagnostics*. 2022 Nov 1;12(11).
24. Busse A, Rajagopal R, Yücel S, Beller E, Öner A, Streckenbach F, et al. Cardiac MRI—Update 2020. Vol. 60, *Radiologe*. Springer Medizin; 2020. p. 33–40.

25. Warnica W, Al-Arnawoot A, Stanimirovic A, Thavendiranathan P, Wald RM, Pakkal M, et al. Clinical Impact of Cardiac MRI T1 and T2 Parametric Mapping in Patients with Suspected Cardiomyopathy. *Radiology*. 2022 Nov 1;305(2):319–26.
26. Wheen P, Armstrong R, Daly CA. Recent Advances in T1 and T2 Mapping in the Assessment of Fulminant Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance. Vol. 22, *Current Cardiology Reports*. Springer; 2020.
27. Chang S, Park J, Yang YJ, Beck KS, Kim PK, Choi BW, et al. Myocardial T2* Imaging at 3T and 1.5T: A Pilot Study with Phantom and Normal Myocardium. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Aug 1;9(8).
28. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, De Noronha S V., et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1519–28.
29. Brendel JM, Kratzenstein A, Berger J, Hagen F, Nikolaou K, Gawaz M, et al. T2* map at cardiac MRI reveals incidental hepatic and cardiac iron overload. *Diagn Interv Imaging*. 2023 Nov 1;104(11):552–9.
30. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. Vol. 22, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. BioMed Central; 2020.
31. Mahrholdt H, Sechtem U. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT („late enhancement“). *Der Kardiologe* [Internet]. 2008 May 17 [cited 2012 Feb 6];2(3):215–26. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s12181-008-0090-0>
32. Aquaro GD, De Gori C, Faggioni L, Parisella ML, Cioni D, Lencioni R, et al. Diagnostic and prognostic role of late gadolinium enhancement in cardiomyopathies. *European Heart Journal, Supplement*. 2023 May 1;25(SC):C130–6.

33. Matusik PS, Bryll A, Matusik PT, Popiela TJ. Ischemic and non-ischemic patterns of late gadolinium enhancement in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiol J.* 2021;28(1):67–76.
34. Doltra A, Amundsen BH, Gebker R, Fleck E, Kelle S. Emerging Concepts for Myocardial Late Gadolinium Enhancement MRI. Vol. 9, *Current Cardiology Reviews.* 2013.
35. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med.* 2002;47(2):372–83.
36. Zhang Z, Sun W, Lan L, Zheng Y, Xu J, Du Y, et al. Feasibility study of highly accelerated phase-sensitive inversion recovery myocardial viability imaging using simultaneous multislice and parallel imaging techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2019 Dec 1;50(6):1964–72.
37. Wildgruber M, Settles M, Kosanke K, Bielicki I, Ntziachristos V, Rummeny EJ, et al. Evaluation of phase-sensitive versus magnitude reconstructed inversion recovery imaging for the assessment of myocardial infarction in mice with a clinical magnetic resonance scanner. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2012 Dec;36(6):1372–82.
38. BERNSTEIN MA, KING KF, ZHOU XJ. BASIC PULSE SEQUENCES. In: *Handbook of MRI Pulse Sequences.* Elsevier; 2004. p. 606–20.
39. Holtackers RJ, Chiribiri A, Schneider T, Higgins DM, Botnar RM. Dark-blood late gadolinium enhancement without additional magnetization preparation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2017 Aug 23;19(1).
40. Holtackers RJ, Van De Heyning CM, Nazir MS, Rashid I, Ntalias I, Rahman H, et al. Clinical value of dark-blood late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance without additional magnetization preparation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2019 Jul 29;21(1).

41. Holtackers RJ, Van De Heyning CM, Chiribiri A, Wildberger JE, Botnar RM, Kooi ME. Dark-blood late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance for improved detection of subendocardial scar: a review of current techniques. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2021;23(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00777-6>
42. Francis R, Kellman P, Kotecha T, Baggiano A, Norrington K, Martinez-Naharro A, et al. Prospective comparison of novel dark blood late gadolinium enhancement with conventional bright blood imaging for the detection of scar. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017 Nov 21;19(1).
43. Holtackers RJ, Gommers S, Heckman LIB, Van De Heyning CM, Chiribiri A, Prinzen FW. Histopathological Validation of Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement MRI Without Additional Magnetization Preparation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2022 Jan 1;55(1):190–7.
44. Krittayaphong R, Zhang S, Tanapibunpon P, Kaolawanich Y, Nakyen S. Dark-blood late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance imaging for myocardial scar detection based on simplified timing scheme: single-center experience in patients with suspected coronary artery disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(2).
45. Ishida M, Kato S, Sakuma H. Cardiac MRI in Ischemic Heart Disease. Vol. 73, *Circulation Journal*. 2009.
46. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Nagel E. Assessment of Myocardial Ischemia and Viability Using Cardiac Magnetic Resonance. 2009;
47. Marra MP, Lima JAC, Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. Vol. 32, *European Heart Journal*. 2011. p. 284–93.
48. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Messroghli D, Dietz R, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2008 Aug

[cited 2013 Nov 14];24(6):597–607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344061>

49. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. Vol. 20, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 228–39.
50. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Oct 22;128(17):1927–55.
51. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2008 Mar 11 [cited 2015 May 13];51(10):1022–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325442>
52. Halliday BP, Pennell DJ. Prediction and prevention of heart failure in high-risk elderly patients. Vol. 40, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 539–41.
53. De Smet K, Verdries D, Tanaka K, De Mey J, De Maeseneer M. MRI in the assessment of non ischemic myocardial diseases. Vol. 81, *European Journal of Radiology*. 2012. p. 1546–8.
54. Kandolf R. Virusätiologie der inflammatorischen kardiomyopathie. Vol. 129, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2004. p. 2187–92.
55. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An overview. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.

56. Luetkens J, Nähle C, Dörner J. Abklärung, Bildgebung und Differenzialdiagnose bei Myokarditis. Radiologie up2date. 2016 Mar 16;16(01):55–73.
57. Dai H, Lotan D, Much AA, Younis A, Lu Y, Bragazzi NL, et al. Global, regional, and national burden of myocarditis and cardiomyopathy, 1990–2017. Front Cardiovasc Med. 2021;8.
58. W M Ason JA, Ohn O JB, Onnell C, Hvie Erskowitz AH, Oel R Ose NR, Ruce M C M Anus BM, et al. A CLINICAL TRIAL OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR MYOCARDITIS. Vol. 333. 1995.
59. Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. Vol. 329, JAMA. American Medical Association; 2023. p. 1098–113.
60. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, Mcmanus BM. Insensitivity of Right Ventricular Endomyocardial Biopsy in the Diagnosis of Myocarditis. Vol. 14, JACC. 1989.
61. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. Vol. 57, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2011. p. 891–903.
62. Bachmaier K, Mair J, Offner F, Pummerer C, Neu N. Serum Cardiac Troponin T and Creatine Kinase–MB Elevations in Murine Autoimmune Myocarditis. Circulation. 1995 Oct;92(7):1927–32.
63. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. Vol. 53, Journal of the American College of Cardiology. 2009. p. 1475–87.
64. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic

Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. Vol. 72, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2018. p. 3158–76.

65. Ambrosio AD', Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Lenarda A Di, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review [Internet]. Available from: www.heartjnl.com
66. Piccirillo F, Watanabe M, Di Sciascio G. Diagnosis, treatment and predictors of prognosis of myocarditis. A narrative review. Cardiovascular Pathology. 2021 Sep 1;54:107362.
67. Schultheiss HP, Fairweather DL, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. Nat Rev Dis Primers. 2019 Dec 1;5(1).
68. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006 Apr;113(14):1807–16.
69. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia [Internet]. Vol. 17, n engl j med. 2003. Available from: www.nejm.org
70. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, David Bristow J, Michels V V, et al. Prevalence and Etiology of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy (Summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). Vol. 69, THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY. 1992.
71. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. Vol. 390, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 400–14.

72. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. Vol. 11, European Journal of Heart Failure. 2009. p. 453–62.
73. Brown PF, Miller C, Di Marco A, Schmitt M. Towards cardiac MRI based risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Vol. 105, Heart. BMJ Publishing Group; 2019. p. 270–5.
74. Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Vol. 108, Deutsches Arzteblatt. Deutscher Arzte-Verlag GmbH; 2011. p. 209–15.
75. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy A Systematic Review. JAMA [Internet]. 2002;287(10). Available from: <https://jamanetwork.com/>
76. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy. Vol. 54, Journal of the American College of Cardiology. 2009. p. 201–11.
77. Huber A, Hayes C, Spannagl B, Rieber J, Klauss V, Schoenberg SO, et al. Phase-Sensitive Inversion Recovery Single-Shot Balanced Steady-State Free Precession for Detection of Myocardial Infarction During a Single Breathhold. Acad Radiol. 2007 Dec;14(12):1500–8.
78. Toupin S, Pezel T, Bustin A, Cochet H. Whole-Heart High-Resolution Late Gadolinium Enhancement: Techniques and Clinical Applications. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2022 Apr 1;55(4):967–87.
79. Brendel JM, Holtackers RJ, Geisel JN, Kübler J, Hagen F, Gawaz M, et al. Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement MRI Is Noninferior to Bright-Blood LGE in Non-Ischemic Cardiomyopathies. Diagnostics. 2023 May 1;13(9).
80. Bunck AC, Baeßler B, Ritter C, Kröger JR, Persigehl T, Pinto Santos D, et al. Structured Reporting in Cross-Sectional Imaging of the Heart: Reporting Templates for CMR Imaging of Cardiomyopathies (Myocarditis, Dilated Cardiomyopathy, Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right

- Ventricular Cardiomyopathy and Siderosis). RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2020;192(1):27–37.
81. Holtackers RJ, Emrich T, Botnar RM, Kooi ME, Wildberger JE, Kreitner KF. Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging: From Basic Concepts to Emerging Methods. Vol. 194, RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. Georg Thieme Verlag; 2022. p. 491–504.
 82. Holtackers RJ, Van De Heyning CM, Chiribiri A, Wildberger JE, Botnar RM, Kooi ME. Dark-blood late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance for improved detection of subendocardial scar: a review of current techniques. Vol. 23, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. BioMed Central Ltd; 2021.
 83. Fan ZY, Wu CW, Wesemann LD, Ouchi E, Bautista M, Qiu J, et al. Predictive value of major adverse cardiac events by T2-mapping texture analysis of the myocardial remote zone in patients with acute myocardial infarction. Clin Radiol. 2022 Mar 1;77(3):e241–9.
 84. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2015 Sep 28;187(9):760–70.
 85. Montant P, Sigovan M, Revel D, Douek P. MR imaging assessment of myocardial edema with T2 mapping. Vol. 96, Diagnostic and Interventional Imaging. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 885–90.
 86. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):250–7.

87. Greulich S, Seitz A, Müller KAL, Grün S, Ong P, Ebadi N, et al. Predictors of mortality in patients with biopsy-proven viral myocarditis: 10-year outcome data. *J Am Heart Assoc.* 2020 Aug 16;9(16).
88. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. Vol. 135, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 2106–15.
89. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. 2017.
90. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. Vol. 135, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 2106–15.
91. Donato Aquaro G, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function ITAMY Study. 2017.
92. Kiryu S, Akai H, Yasaka K, Tajima T, Kunimatsu A, Yoshioka N, et al. Clinical Impact of Deep Learning Reconstruction in MRI. *Radiographics.* 2023 Jun 1;43(6).
93. Oscanoa JA, Middione MJ, Alkan C, Yurt M, Loecher M, Vasanawala SS, et al. Deep Learning-Based Reconstruction for Cardiac MRI: A Review. Vol. 10, *Bioengineering.* MDPI; 2023.
94. Heckel R, Jacob M, Chaudhari A, Perlman O, Shimron E. Deep learning for accelerated and robust MRI reconstruction. Vol. 37, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 335–68.

95. Nies HMJM, Gommers S, Bijvoet GP, Heckman LIB, Prinzen FW, Vogel G, et al. Histopathological validation of semi-automated myocardial scar quantification techniques for dark-blood late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023 Mar 1;24(3):364–72.
96. Van Der Velde N, Hassing HC, Bakker BJ, Wielopolski PA, Lebel & RM, Janich MA, et al. Improvement of late gadolinium enhancement image quality using a deep learning-based reconstruction algorithm and its influence on myocardial scar quantification. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07461-w>

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Brendel, J. M., Holtackers, R. J., **Geisel, J. N.**, Kübler, J., Hagen, F., Gawaz, M., Nikolaou, K., Greulich, S., & Krumm, P. (2023). Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement MRI Is Noninferior to Bright-Blood LGE in Non-Ischemic Cardiomyopathies. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(9), 1634.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum der Eberhard Karls Universität Tübingen unter der Betreuung von Herrn Professor Patrick Krumm durchgeführt.

Die Daten wurden durch mich mit Unterstützung von Professor Patrick Krumm und Dr. Jan Michael Brendel erhoben. Die statistische Auswertung wurde nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen von mir durchgeführt.

Meine dabei erzielten Forschungsergebnisse über die Visualisierung nicht-ischämischer Myokardnarben wurden im Rahmen einer Ko-Autorenschaft unter dem Titel „Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement MRI Is Noninferior to Bright-Blood LGE in Non-Ischemic Cardiomyopathies“ im Special Issue *Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance* des Fachjournals *Diagnostics* mit einem aktuellen Impact Faktor von 3,6 (2023) und einem 5-Jahres Impact Faktor von 3,1 veröffentlicht:

Brendel JM, Holtackers RJ, Geisel JN, Kübler J, Hagen F, Gawaz M, Nikolaou K, Greulich S, Krumm P. Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement MRI Is Noninferior to Bright-Blood LGE in Non-Ischemic Cardiomyopathies. *Diagnostics*. 2023;13(9):1634. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091634>.

Autor	Anteil
1. Brendel, Jan Michael	Konzeptualisierung, Methodik, Software, Datenerhebung, Validierung, statistische Analyse, Überprüfung der statistischen Analyse, Schreiben – Erstellung des Originalentwurfs, Visualisierung
2. Holtackers, Robert	Konzeptualisierung, Schreiben – Review und Überarbeitung des Originalentwurfs
3. Geisel, Jan Niklas	Methodik, Software, Datenerhebung
4. Kübler, Jens	Schreiben – Review und Überarbeitung des Originalentwurfs
5. Hagen, Florian	Schreiben – Review und Überarbeitung des Originalentwurfs
6. Gawaz, Meinrad	Ressourcen, Akquise der Fördermittel, Review und Überarbeitung des Originalentwurfs
7. Nikolaou, Konstantin	Ressourcen, Projektverwaltung, Review und Überarbeitung des Originalentwurfs
8. Greulich, Simon	Konzeptualisierung, Validierung, Überprüfung der statistischen Analyse, Schreiben – Review und Überarbeitung des Originalentwurfs
9. Krumm, Patrick	Konzeptualisierung, Validierung, Überprüfung der statistischen Analyse, Schreiben – Review und Überarbeitung des Originalentwurfs, Supervision

Die darüber hinaus von mir erzielten Forschungsergebnisse zu den quantitativen Mappings nicht-ischämischer Myokardnarben wurden ausschließlich im Rahmen dieser Arbeit verwendet und sind nicht Bestandteil der Publikation im Fachjournal *Diagnostics*.

Ich versichere, das Manuskript meiner Promotionsarbeit selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.09.2025

Danksagung

Ich möchte meinen besonderen Dank meinem Doktorvater, Herrn Professor Patrick Krumm, aussprechen, der mir das Promotionsthema anvertraut und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Seine fachkundige Beratung, seine wertvollen Anregungen und nicht zuletzt seine Geduld haben entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich Dr. Jan Michael Brendel herzlich für seine technische Unterstützung bei der Datenerhebung und für seine hilfreichen Ratschläge bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Im Rahmen der statistischen Auswertung dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die wertvolle Unterstützung möchte ich Herrn Dr. Blumenstock meinen herzlichen Dank aussprechen.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich in allen Lebenslagen unterstützt haben.